

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

520

par

Madame FINQUEL, née Aline AJZNER
le 3/2/1938 à Varsovie (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le

ADENOME CHROMOPHOBE DE L'HYPOPHYSE CHEZ L'ENFANT

Etude d'un cas personnel et de 22 cas de la littérature

Président : M. Stéphane THIEFFRY .. Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame FINQUEL, née Aline AJZNER

le 3/2/1938 à Varsovie (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le

ADENOME CHROMOPHOBE DE L'HYPOPHYSE CHEZ L'ENFANT

Etude d'un cas personnel et de 22 cas de la littérature

Président : M. Stéphane THIEFFRY - Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.),
 ALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.),
 (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.),
 RD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.),
 -SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
 ONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.),
 U (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	{ Daniel BARGETON
2ème ASSESSEUR	{ Jean GOSSET

I- PROFESSEURS

CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

omie	DELMAS (A.)
omie et cytologie pathologiques	HUARD (P.)
thésiologie	DELARUE (J.)
ériologie et virologie	VOURC'H (G.)
himie médicale	TOURNIER (P.)
" "	JAYLE (M.F.)
" "	POLONOVSKI (J.)
ogie appliquée à l'Education physique et aux Sports	DESGREZ (P.)
ogie médicale	MALMEJAC (J.)
hysique médicale	FAUVERT (R.)
" "	BUGNARD (L.)
" "	DOGNON (A.)
érologie expérimentale	DJOURNO (A.)
ie pathologique	MATHE (G.)
itique fondamentale	SCHAPIRA (G.)
oire de la médecine et de la chirurgie	LEJEUNE (J.)
ologie et Embryologie	COURY (Ch.)
"	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
ene et médecine préventive	GOUJARD (R.)
icine du Travail	BOYER (J.)
icine légale, Droit médical et déontologie	DESOILLE (H.)
obiologie (Bactériologie et virologie)	DEROBERT (L.)
sitologie	EASQUELLE (R.)
ologie chirurgicale	N ...
"	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
ologie exotique	VERNE (J.M.)
ologie expérimentale et comparée	BRUMPT (L.C.)
ologie médicale	MERKLEN (F.P.)
"	LAROCHE (Cl.)
"	BRICAIRE (H.)
ologie respiratoire	PEQUIGNOT (H.)
ologie et thérapeutique générales	TURIAF (J.)
	MAURICE (P.)

acologie
"
ologie
"
ologie et pathologie obstétricales
ologie médicale
ique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
eutique
eutique appliquée

BOISSIER (J.R.)
LECHAT (P.)
BARGETON (D.)
PARROT (J.)
LEPAGE (F.)
DESGREZ (H.)
N...
LAMOTTE (M.)
N...

b) Professeurs à titre personnel :

omie
omie anthropologique
omie pathologique
iriologie
imie médicale
ogie médicale
sitologie
ologie expérimentale

CABROL (Ch.)
OLIVIER (G.)
NEZELOF (Ch.)
BARBIER (P.)
DREYFUS (J.Cl.)
BOURLIERE (F.)
LARIVIERE (M.)
LOEPER (J.)
(DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
(KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.Cl.)
(TUBIANA (M.)
FISCHGOLD (H.)

ologie

ique médicale

ologie médicale

CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

ique carcinologique
ique carcinologique chirurgicale (Necker)
ique cardiologique (Broussais)
" (Boucicaut)

{ Beaujon
" "

iques chirurgicales { Cochin
{ Hôtel-Dieu
{ Saint-Antoine
{ Salpêtrière
{ Tenon

ique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)

" " " " (Foch)
" " " " (Beaujon)

ique de chirurgie infantile et orthopédique

(Enfants-Malades)

ique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)

ique de chirurgie thoracique (Laennec)

ique dermatologique (Saint-Louis)

ique endocrinologique (Pitié)

ique de Génétique médicale (Enfants-Malades)

mm.
DENOIX P.
REDON (H.)
SOULIE (P.)
LENEGRE (J.)
LORTAT-JACOB (J.L.)
BAUMANN (J.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
MERLE D'AUGIGNE (R.)
PADOVANI (P.)
CAUCHOIX (J.)
FEVRE (M.)
DUBOST (Ch.)
MATHEY (J.)
DUPERRAT (F.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)

ique chirurgicale et gynécologique (Broca)
 ique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)
 ique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
 ique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)
 ique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)
 ique des maladies du sang (Broussais)
 ique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

iques médicales { Bicêtre
 { Broussais
 { Cochin
 { Hôtel-Dieu
 { Pitié
 { Saint-Antoine
 { Saint-Antoine
 { Saint-Antoine

ique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)

ique médicale infantile et pédiatrie sociale
 (Enfants-Malades)

ique médicale propédeutique (Broussais)

ique médico-sociale du diabète sucré et des maladies
 métaboliques (Hôtel-Dieu)

ique néphrologique (Necker)

ique de neuro-chirurgie (Pitié)

ique neurologique (Salpêtrière)

iques obstétricales { Baudelocque
 { Saint-Antoine

ique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)

ique ophtalmologique { Hôtel-Dieu

" " { Cochin

ique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)

ique de pédiatrie (Trousseau)

ique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)

ique de pneumo-phtisiologie (Laennec)

ique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)

ique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)

ique de rhumatologie (Lariboisière)

ique stomatologique (Salpêtrière)

ique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)

ique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)

ique toxicologique (F. Vidal)

ique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)

ique urologique { Cochin

" " { Necker

ère et clinique de la première enfance (Trousseau)

biologie médicale { A. Chantin

" " { Lariboisière

" " { Pitié

" " { Rothschild

biologie et clinique chirurgicales (Broussais)

HUGUIER (J.)

DEGOS (R.)

TURPIN (R.)

MOLLARET (P.)

DELAY (J.)

BERNARD (J.)

CASTAIGNE (P.)

DEPARIS (M.)

MILLIEZ (P.)

N...

BARIETY (M.)

DREYFUS (G.)

CONTE (M.)

KOURILSKY (R.)

BOUDIN (G.)

DEBRAY (Ch.)

MARIE (J.)

JUSTIN-BESANCON (L.)

DEROT (M.)

HAMBURGER (J.)

DAVID (M.)

GARCIN (R.)

LACOMME (M.)

MERGER (R.)

VARANGOT (J.)

OFFRET (G.)

BREGEAT (P.)

AUBRY (M.)

MOZZICONACCI (P)

THIEFFRY (S.)

BROUET (G.)

MICHAUX (L.)

COSTE (F.)

SEZE (S.de)

DECHAUME (M.)

ROUX (M.)

LEMAIRE (A.)

GAULTIER (M.)

JUDET (R.)

ABOULKER (P.)

COUVELAIRE (R.)

LAPLANE (R.)

DOMART (A.)

BOUVRAIN (Y.)

RAMBERT (P.)

WOLFROMM (R.)

POILEUX (F.)

MM.

b) Professeurs à titre personnel :

ologie	{ ANDRE (R.)
ologie et climatologie	{ BOUSSER (J.)
adies infectieuses	{ GIBERTON (A.)
	{ BASTIN (R.)
	{ AZERAD (E.)
	{ BOUR (H.)
	{ CAROLI (J.)
	{ DREYFUS (B.)
	{ GROSSIORD (A.)
icine	{ LAMBLING (A.)
	{ LAUNAY (Cl.)
	{ PAYET (M.)
	{ PERRAULT (M.)
	{ SIGUIER (F.)
	{ WORMS (R.)
rologie	{ RICHEL (G.)
o-chirurgie	{ LE BEAU (J.)
ologie	{ LHERMITTE (F.)
o-psychiatrie	{ PICHOT (P.)
Rhino-Laryngologie	{ MADURO (R.)
atrie	{ POLONOVSKI (Cl.)
	{ ROYER (P.)
	{ KREIS (B.)
mo-Phtisiologie	{ MEYER (A.)
matologie	{ DELBARRE (F.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

omie pathologique	{ GOUYGOU (Ch.)
tériologie	{ CHRISTOL (D.)
	{ CARTIER (P.)
chimie médicale	{ GONNARD (P.)
	{ NORDMANN (J.)
logie médicale	{ HARTMANN (L.)
urgie	{ CERBONNET (G.)
atologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.)
adies infectieuses	{ DUPONT (V.)
o-psychiatrie	{ TARDIEU (G.)
iatric	{ ROSSIER (A.)
sique médicale	{ COURSAGET (J.)
	{ GREMY (F.)
siologie	{ GIRARD (Fr.)
matologie	{ CHAPUT (Mme A.)

III- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

riologie
logie chirurgicale

HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV- PROFESSEURS ASSOCIES

nologie
stique médicale et épidémiologie

MORICARD (R.)
SCHWARTZ (D.)

étaire général de la Faculté

M. LENA (J.)

eiller administratif

Mlle CHAINTREUIL (G.)

ervateur en Chef de la Bibliothèque-(

ervateur du Musée d'Histoire de la
Médecine

{ M. le Docteur HAHN (A.)

ervateurs

{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
{ LE NOIR (G.)

iothécaires

{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
{ Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.),
{ Dr. SCHILLER (J.)

A MES PARENTS

En témoignage d'affection.

A MON MARI

A Notre Maître le Professeur Stéphane THIEFFRY

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse.

En le remerciant de l'enseignement qu'il
nous a prodigué dans son service.

A Notre Maître le Docteur André HERRAULT

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.

En témoignage de gratitude pour les en-
couragements et les conseils que nous
avons toujours reçu de lui.

A Monsieur le Docteur Julien COHEN-SOLAL

Qui nous a aidé dans l'élaboration de
ce travail et dont les critiques et les
conseils nous ont été précieux.

A Monsieur le Docteur Claude KORDON

Qui a bien voulu nous éclairer sur
la physiologie hypophysaire.

A NOS MAITRES EN EXTERNAT

- Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE
- Monsieur le Professeur Robert DEGOS
- Monsieur le Professeur André DOMART
- Monsieur le Docteur André HERRAULT
- Monsieur le Professeur Maurice LAMY
- Monsieur le Professeur Jean PATEL
- Monsieur le Docteur Philippe SERINGE
- Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY

VU : LE DOYEN

Signé : G. BROUET

VU : LE PRESIDENT DE THESE

Signé : St. THIEFFRY

VU

ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris

Le Recteur de l'Académie
Adjoint au Recteur de l'Académie de Paris
Signé : C. CHALIN

I N T R O D U C T I O N

Le sujet de cette thèse nous a été inspiré par notre Maître le Docteur André HERRAULT à la suite de l'observation dans son service d'un cas d'adénome chromophile chez un garçon de 17 ans. Malgré cet âge avancé, il n'était pas douteux que ce malade pût servir de point de départ à une étude de l'adénome chromophile chez l'enfant, car les premières manifestations pathologiques étaient aisément retrouvées chez lui dès l'âge de 14 ans.

Nous avons rencontré diverses difficultés dans la réalisation de ce travail :

1/ Lors de l'étude des données actuelles de la physiologie et de la cytologie hypophysaires nous avons découvert que l'entité même d'adénome chromophile demandait à être redéfinie. En effet, des techniques nouvelles plus précises de coloration et d'examen permettent d'élargir le cadre de la chromophilie cellulaire hypophysaire, montrant des granulations là où l'on n'en voyait pas avec les méthodes anciennes.

Nous pensons donc, et nous justifierons plus loin notre pensée, qu'il faut réserver le terme d'adénome chromophile aux adénomes à cellules sans grains de sécrétion, c'est-à-dire aux adénomes non sécrétants, et qu'il est paradoxal de rapporter des tableaux de maladie de CUSHING ou d'hyperthyroïdie, voire d'acromégalie à des adénomes chromophiles. Ceci nous a amené à supprimer de notre étude un certain nombre d'observations de cas d'enfants que leurs auteurs classaient à tort, pensons-nous, parmi

les adénomes chromophobes. A savoir des adénomes histologiquement mixtes (2 cas chez MOGENSEN, 3 cas chez FRUST) lesquels constituent cependant une forme dont la parenté avec les adénomes chromophobes ne peut être formellement exclue ; des adénomes qui se sont manifestés par un tableau d'hypercorticisme (CASSIDY) ou d'hyperthyroïdie (NELSON) et même certains cas d'adénomes dits chromophobes avec hypothyroïdie, car il a été démontré depuis, que dans ces cas l'adénome était en fait secondaire à un myxoedème congénital auquel l'hypophyse réagissait par une hyperplasie à tendance adénomateuse des cellules thyroïdotropes (HERLANT).

L'interprétation dans le sens chromophobe de tels adénomes serait d'ûe, selon cet auteur, à une déficience des techniques ou au fait que des cellules très actives, en pleine phase excrétoire perdent la plupart de leurs granulations.

2/ Le recensement des adénomes chromophobes chez l'enfant nous a également posé des problèmes difficiles :

Certaines statistiques importantes de tumeurs intracrâniennes de l'enfant ne comportent aucun cas d'A.C.

- INGRAMAN et MATSON 313 T.C. chez l'enfant
- TONNIS 365 T.C. chez l'enfant.

Certaines statistiques d'adénomes chromophobes ne comportent aucun cas chez l'enfant :

- OLIVECRONA et BAKAY : 180 A.C.
- DECKER et LAUTER : 66 A.C.

D'autres séries tout en faisant état d'A.C. chez le sujet jeune ne donnent pas de précision sur l'âge de ces malades :

- YUGUSHBAND et HORRAX 16 A.C. au-dessous de 20 ans ;
- DAVIDOFF et FEIRING 3.A.C. au-dessous de 20 ans.

Notre matériel d'étude s'en est trouvé considérablement réduit. Certes, cette réduction est due essentiellement à la rareté de l'A.C. chez l'enfant, ce qui a précisément motivé notre travail, mais nous avons aussi été obligés de limiter notre étude à des cas dont nous possédions des observations suffisamment détaillées tout en tenant compte des restrictions apportées à la définition de l'A.C.

3/ Il a été nécessaire de fixer une limite d'âge à l'enfance.

Nous avons pris pour limite l'âge de 18 ans, âge auquel la puberté est normalement accomplie. Cependant, nous avons pris en considération, non pas l'âge au moment du diagnostic, mais l'âge au début des troubles souvent de beaucoup antérieur.

C'est ainsi que nous avons inclus dans nos cas une observation, peut être discutable, d'une jeune fille dont la symptomatologie a débuté à l'âge de 16 ans par une aménorrhée secondaire avec baisse de l'acuité visuelle et chez qui le diagnostic d'adénome hypophysaire a seulement été établi à l'âge de 27 ans.

Nous avons ainsi sélectionné 23 cas d'A.C. chez l'enfant.

D'autres cas ont pu échapper à nos investigations.

Parmi les malades retenus, deux furent traités par la radiothérapie isolée, empêchant ainsi tout contrôle histologique. L'ensemble du tableau clinique nous a cependant paru compatible avec le diagnostic d'A.C.

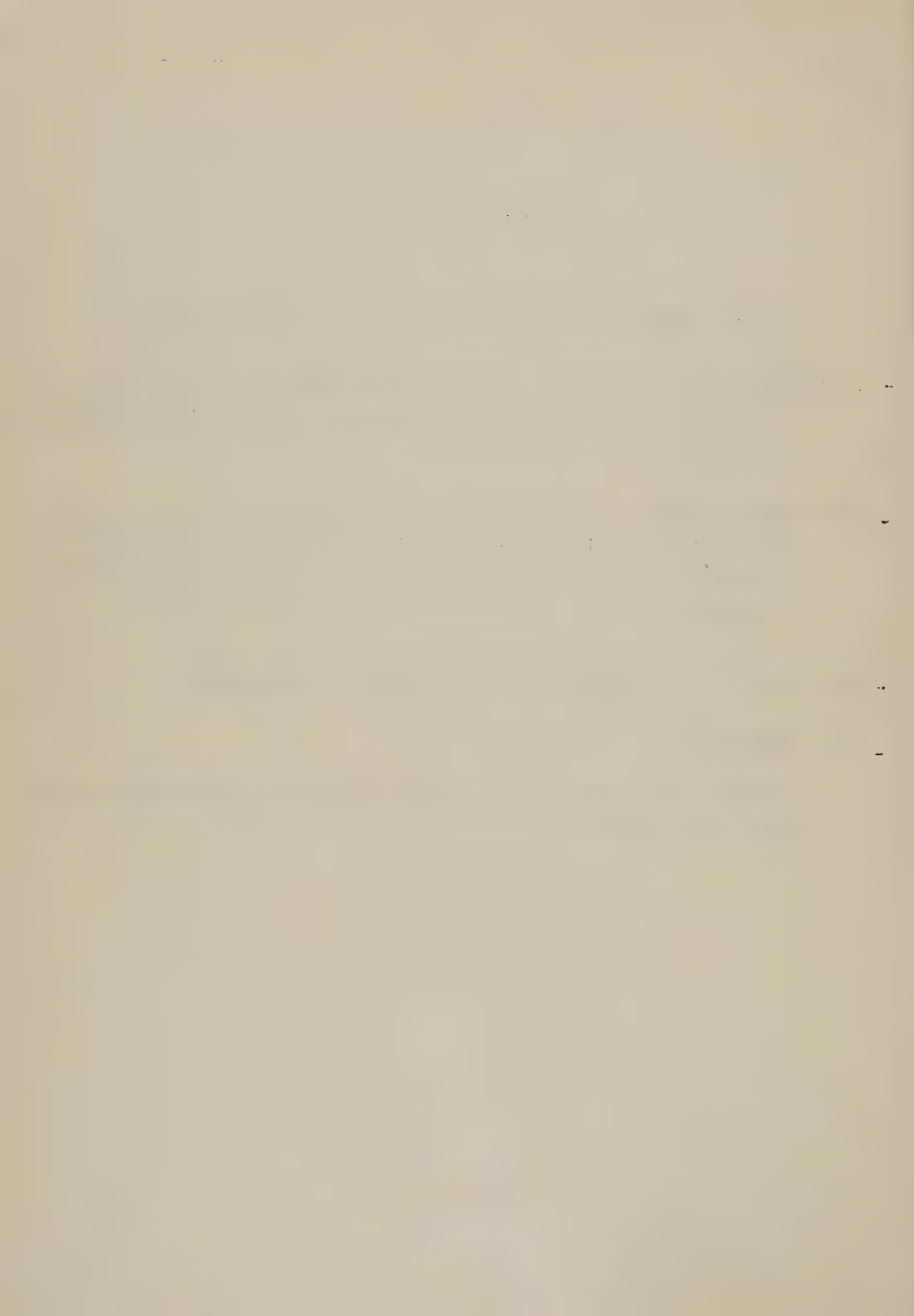
Nous avons conservé également l'observation de JUSTIN-BESANCON et KLOTZ d'un garçon de 18 ans présentant un tableau d'hypothyroïdie franche avec dysgénésie épiphysaire et adénome hypophysaire. Malgré la présence de dysgénésie épiphysaire, nous pensons qu'il s'agissait bien d'une hypothyroïdie secondaire à un adénome chromophile et non d'un adénome hypophysaire à cellules thyrotropes secondaire à un myxoedème congénital semblable au cas rapporté récemment par PONTE. En effet, le dosage de la T.S.H. a été pratiqué chez le malade de JUSTIN-BESANCON et KLOTZ et a révélé une activité faible, inférieure à 20 milli-unités/100 ml. alors que la normale est aux environs de 50.

4/ L'adénome chromophile de l'enfant a déjà fait l'objet d'une thèse soutenue en 1961 à LYON par M. SCHERRER. Les observations antérieures à 1961 sont empruntées à cette thèse. Nous y avons ajouté celles qui ont paru depuis. Par ailleurs, nous avons rejeté certaines des observations rapportées par SCHERRER, qui ne nous ont pas paru conformes au diagnostic à la lumière des travaux cytophysiologiques actuels.

P L A N

Nous avons divisé notre travail en quatre chapitres :

- I- ETUDE DE L'HYPOPHYSE : avec des éléments d'anatomie, de physiologie et de cytologie. Anatomie pathologique des adénomes hypophysaires.
 - II- OBSERVATIONS CLINIQUES : Rapport détaillé d'une observation faite dans le service du Dr HERRAULT. Suivie de tableaux schématisant les autres observations trouvées dans la littérature.
 - III- ETUDE DE LA SEMIOLOGIE DES ADENOMES CHROMOPHOBES.
 - IV- TRAITEMENT.
- Enfin nous évoquerons quelques problèmes nosologiques posés par les adénomes chromophobes.



PREMIERE PARTIE

ETUDE DE L'HYPOPHYSE

Eléments d'Anatomie
de Physiologie
de Cytologie

Anatomie Pathologique

des adénomes hypophysaires .

ELEMENTS D'ANATOMIE HYPOPHYSAIRE

ANATOMIE DESCRIPTIVE

Située au niveau de l'étage antérieur de la base du crâne, la glande hypophyse est appendue au troisième ventricule par la tige pituitaire. Elle est constituée par la juxtaposition de deux formations d'origine embryologique différente :

1- La partie postérieure ou neuro-hypophyse comprend :

- l'éminence médiane ;
- la tige pituitaire ;
- le lobe postérieur proprement dit.

Elle est d'origine neuro-ectoblastique.

2- La partie antérieure ou adéno-hypophyse comprend :

- le lobe antérieur ;
- le lobe intermédiaire ;
- le lobe infundibulo-tubéral.

Elle est d'origine épiblastique.

Le poids de la glande est de 50 cg environ ;
sa taille de 12 x 8 mm.

Ces chiffres sont en fait variables avec l'âge, le sexe et l'activité fonctionnelle.

RAPPORTS ANATOMIQUES

Le rapport essentiel est celui que l'hypophyse possède avec l'hypothalamus auquel elle est reliée par la tige pituitaire qui réalise une connexion nerveuse doublée d'une connexion vasculaire. Il en résulte plus qu'un simple rapport anatomique : une véritable unité physiologique formant l'appareil hypothalamo-pituitaire. On grossièrement on peut dire que l'hypothalamus est l'organe de perception et de commande et l'hypophyse l'organe d'exécution.

Pour la compréhension du retentissement de l'hypophyse tumorale sur son voisinage nous rappellerons encore que l'hypophyse est située dans une loge étroite et peu extensible du fait :

- de limites osseuses en bas, en avant et en arrière ;
- de la tente hypophysaire en haut et sur les côtés.

Celle-ci constitue cependant le point le plus faible, surtout en haut. Lorsque cette paroi supérieure est lâche, elle permet l'extension vers le haut du processus tumoral, d'où l'apparition de signes oculaires.

Par l'intermédiaire de la loge, les rapports essentiels de la glande sont :

- le sinus sphénoïdal en bas ;
- la terminaison de la carotide interne avec les nerfs moteurs oculaires sur les côtés ;
- le chiasma et l'origine des nerfs optiques en haut et en avant.

Le chiasma optique est habituellement situé au-dessus de la portion postérieure de la selle : l'hypophyse y répond par l'intermédiaire de la tente au 1/3 antérieur et au 1/3 moyen de sa face inférieure.

Un rappel de la systématisation des fibres optiques au niveau du chiasma est nécessaire à la compréhension des troubles oculaires rencontrés au cours des A.C.

1- Les fibres temporales

transmettent les images reçues dans les champs nasaux, ne croisent pas dans le chiasma et restent externes, d'où la rareté de leur atteinte dans les lésions tumorales hypophysaires où l'atteinte initiale est médiane.

2- Les fibres nasales

transmettent les images provenant des champs temporaux, croisent au niveau du chiasma dont elles occupent la partie médiane. D'où leur atteinte habituelle sous forme d'une hémianopsie bitemporale.

A l'intérieur des fibres nasales, il faut encore distinguer :

- les fibres externes qui croisent dans la partie antérieure du chiasma et qui seront donc atteintes avant les fibres oculaires qui croisent dans la partie postérieure. D'où la précession habituelle de l'atteinte périphérique du champ visuel sur l'atteinte centrale.

- les fibres provenant des quadrants inférieurs (correspondant aux champs supérieurs) croisent dans la portion basse du chiasma et sont donc atteintes bien avant les fibres en provenance des quadrants supérieurs (champs inférieurs) qui croisent dans la partie supérieure du chiasma.

Les variations de la position du chiasma par rapport à la selle rendent compte de symptomatologie oculaire inhabituelle (NURNBERGER et KOREY 1950) :

1- Dans la forme habituelle (79 %), le chiasma est situé à cheval sur le diaphragme sellaire et le dorsum sellae.

2- En cas de chiasma post-fixé (14 %), situé au-dessus et en arrière du dorsum sellae, l'atteinte initiale des fibres internes des nerfs optiques et de la face antérieure du chiasma n'entraîne pas d'anomalies sémiologiques particulières, sauf parfois une cécité unilatérale par atteinte isolée d'un nerf optique.

3- En cas de chiasma pré-fixé :

- soit situé franchement et uniquement sur le diaphragme sellaire (12 %) ;
- soit situé en partie dans la gouttière optique et en partie sur la portion antérieure de la tente (5 %).

Dans de tels cas, l'atteinte chiasmatique surtout postérieure rendra compte d'une atteinte initiale maculaire, ou même d'une hémianopsie latérale homonyme par atteinte d'une bandelette optique.

VASCULARISATION

POPE et FIELDING (1930) ont découvert un système infundibulo-pituitaire. Depuis, de nombreux travaux ont bien fait connaître ce système.

Les artères proviennent de la carotide interne.

1- Le lobe postérieur

Est vascularisé par les artères hypophysaires postérieures qui donnent également deux artères interlobaires d'où naît une branche anastomotique avec le système hypophysaire supérieur (DUVERNOY).

2- Le lobe antérieur

Est vascularisé par les artères hypophysaires supérieures qui donnent :

- des artères courtes de la tige ;
- des artères longues de la tige ou locales ;
- des artères capsulaires.

A l'origine du système infundibulo-pituitaire se trouve un anneau vasculaire anastomotique des hypophysaires supérieures situé à la partie supérieure de la tige au contact de formations hypothalamiques. Cet anneau vasculaire donne origine au réseau primaire du système porte situé à la partie haute de la tige.

A ce réseau I font suites de grosses veines constituant deux sinus portaux :

a) postérieur : 6 troncs venant se déployer dans la moitié supérieure du côté correspondant du lobe antérieur ;

b) antérieur : troncs plus nombreux qui se dirigent vers la face supérieure du lobe antérieur.

Le réseau secondaire est formé de capillaires sinusoides ramifiés dans tout le parenchyme glandulaire.

Il existe une systématisation des sinus portaux ; cette systématisation implique que certains groupements cellulaires endocriniens soient en rapport vasculaire avec les mêmes structures nerveuses. Le système porte couvre 90 % de la circulation trophique du lobe antérieur.

INNERVATION

Nous insisterons sur les travaux plus récents (J. BARRY, 1965) mettant en évidence les rapports du plexus I du système porte et des structures nerveuses infundibulaires.

Les tractus des fibres tubéro-hypophysaires surtout, et certaines fibres du tractus supra-optico hypophysaire entretiennent des rapports étroits avec l'endothélium vasculaire du système porte I.

Les terminaisons nerveuses présentent des vésicules synaptiques et des vésicules de densité variable dont il est vraisemblable que certaines contiennent des substances de type mono-amines, d'autres servant de vecteur aux divers "facteurs pré-hypophysaires" impliqués dans le contrôle des activités antehypophysaires.

ELEMENTS DE PHYSIOLOGIE HYPOPHYSAIRE

LES PRODUCTIONS HORMONALES

Nous verrons d'abord les hormones anté-hypophysaires, puis les hormones post-hypophysaires.

LES HORMONES ANTE-HYPOPHYSAIRES

L'anté-hypophyse possède une multitude de fonctions sécrétoires qui ont pu être analysées grâce aux méthodes classiques d'ablation et de restitution.

A chacune de ces fonctions sécrétoires correspond une production hormonale spécifique dont l'isolement présente des difficultés considérables. La formule exacte des différentes hormones n'est le plus souvent encore qu'approximative ; on distingue deux types d'hormones :

- celles agissant sur les tissus ou métabolismes ;
- celles agissant sur d'autres glandes endocrines qui constituent de véritables organes cibles, pour en modifier l'aspect et la fonction.

I/ L'HORMONE SOMATOTROPE

Holoprotéine de poids moléculaire 21.500 chez l'homme, comportant 187 acides aminés (LI). Elle est très différente d'une espèce à l'autre, ce qui rend compte de sa spécificité zoologique. Son rôle est double :

1- Action morphologique sur la croissance

Elle est connue depuis LONG et EVANS (1921). L'hormone somatotrope agit sur toutes les structures et plus particulièrement sur l'ossification enchondrale, stimulant la prolifération du cartilage sérié au niveau duquel elle favorise l'incorporation du soufre.

Elle assure ainsi la croissance en longueur des os longs.

Elle joue aussi sur l'ossification périostée. L'action de croissance est peu importante avant trois ans, pendant cette période elle est indépendante de la somatotrophine. Puis l'effet stimulant est linéaire jusqu'à la période pubertaire et il s'éteint après la soudure des cartilages de conjugaison provoquée par les hormones génitales.

Mais l'antéhypophyse contient quel que soit l'âge de l'individu, des taux constants d'hormone somatotrope, ce qui lui permet de satisfaire à son deuxième rôle.

2- Action sur les divers métabolismes

La somatotrophine exerce une action sur :

- l'anabolisme protidique ;
 - l'anabolisme glucidique en augmentant les stocks de glycogène et en s'opposant aux effets de l'insuline ;
 - la mobilisation des graisses ;
 - l'absorption intestinale du calcium qu'elle augmente.
- Elle augmente également la calciurie.

II/ L'HORMONE THYREOTROPE

Glycoprotéine de PM = 25.000

Elle modifie la morphologie de la thyroïde : augmentant la hauteur des cellules qui se groupent en microvésicules, augmentant les signes cytologiques d'activité.

Elle stimule la captation de l'iode minéral, la synthèse et la livraison des hormones thyroïdiennes. Son action sur la sécrétion est plus précoce que celle sur la captation. Nous signalerons encore deux actions indirectes qui s'exercent par l'intermédiaire de la thyroxine :

- influx sur le métabolisme des corticoïdes : il existe en effet, des hypocorticismes secondaires à une insuffisance thyroïdienne. Ceci soulève le problème des interférences endocriniennes en général ;

- action sur le métabolisme de l'eau. Oligurie et opsiurie au cours de l'insuffisance thyroïdienne. On ne sait s'il s'agit d'une action propre ou d'une action s'exerçant par l'intermédiaire d'une insuffisance cortico-surrénalienne.

III/ L'HORMONE CORTICOTROPE

Découverte par SMITH en 1930.

Elle est formée de groupements polypeptidiques variés.

On admet que l'hormone extractive comporte 39 acides aminés (PM : 4.600), mais l'activité physiologique apparaît à 19 acides aminés; La séquence des acides aminés compris entre 6 et 10 est indispensable à l'activité corticotrope.

L'hormone corticotrope assure la trophicité de la cortico-surrénale et stimule la stéroïdogénèse par un mécanisme encore mal connu. On sait seulement que son action est précoce entre le cholestérol et le Δ^5 prégnéolone et qu'elle implique des modifications de la concentration en acide ascorbique.

Les variations du taux de corticostérone plasmatique chez l'animal hypophysectomisé représente la méthode biologique de dosage actuellement utilisée (NELSON).

C'est par l'intermédiaire des glucocorticoïdes sécrétés par la cortico-surrénale que l'A.C.T.H. agit sur les métabolismes.

Nous isolerons là encore :

- l'action sur le métabolisme de l'eau s'opposant à l'action de la post-hypophyse et de l'aldostérone ;

- l'interaction avec la thyroïde : la cortisone stimule la fonction thyroïdienne. Par contre, la corticotrophine possède en propre un effet mélanotrope.

IV/ L'HORMONE MELANOTROPE

Elle est proche de l'A.C.T.H.

Il existe deux types de polypeptides possédant la même action :

- MSH (13 AA)
- MSH (22 AA)

Tous deux ont été synthétisés.

Ils agissent sur la dispersion des pigments dans le cytoplasme des cellules épidermiques. Ces polypeptides, même synthétiques, possèdent une activité corticotrope propre.

V/ LES HORMONES GONADOTROPES

La fonction gonadotrope est connue depuis 1921 (LONG et EVANS).

On admet qu'il existe deux hormones responsables, bien qu'il n'ait pas été possible de les séparer absolument.

1- La F.S.H.

C'est une glycoprotéine de PM : 30.000. Elle a été isolée presque totalement sur sophradex (COURRIER et JUTISZ).

Elle augmente le volume des follicules.

Elle fait proliférer la granulosa.

Chez l'homme, elle préside à la spermatogénèse.

2- LA L.H. ou I.C.S.H.

C'est une glycoprotéine dont le P.M. n'est pas encore définitivement établi. Sur l'ovaire, elle suscite une prolifération de la thèque interne et contrôle la production d'oestrogènes et de progestérone.

Elle est indispensable à la ponte ovulaire et à la transformation ultérieure du follicule rompu en corps jaune.

Ses effets ne s'expriment que sur un follicule mûr.

Sur le testicule, son action se porte sur les cellules de LEYDIG et sur la production de testostérone.

Les gonadostimulines sont responsables du développement pubertaire indirectement par l'intermédiaire des hormones sexuelles dont elles stimulent la formation.

VI/ LA PROLACTINE

C'est une holoprotéine de PH 25.000.

C'est une chaîne ouverte de 211 AA comportant un pont disulfure.

Elle agit chez la femme sur la croissance de la glande mammaire et la sécrétion lactée.

VII/ CONCLUSION

Toutes ces hormones ont en commun leur nature protéique et la possibilité théorique de donner naissance à des anticorps, d'où la forte impulsion donnée actuellement aux recherches concernant le dosage radio-immunologique des hormones hypophysaires.

•
• •

LES HORMONES POST-HYPOPHYSAIRES

Elles sont au nombre de deux :

- l'hormone anti-diurétique ou vaso-pressine ;
- l'ocytocine.

1- L'hormone anti-diurétique

C'est un polypeptide de PM de 6.000 à 20.000 formé de 8 AA en cycle ouvert sur lequel vient se brancher une chaîne latérale (DU VIGNEAUD et SANGER). Elle participe au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique.

Son action essentielle se situe au niveau de la partie distale du tube contourné et du tube collecteur du rein où elle favorise la résorption facultative de l'eau, portant sur l'eau dite libre c'est-à-dire non liée aux électrolytes. C'est donc un facteur d'hyperosmolarité urinaire et de dilution plasmatique.

La vaso-pressine possède des actions accessoires :

- sur la perméabilité cellulaire qu'elle augmente ;
- peut être sur la sécrétion sudorale.

2- L'ocytocine

Sa structure est très voisine de la vaso-pressine dont elle diffère par la nature de deux A.A. Elle a une action élective sur la contraction utérine et la sécrétion lactée.

.
..

CONTROLE DES SECRETIONS HYPOPHYSAIRES

I- CONTROLE DE LA FONCTION ANTE-HYPOPHYSAIRE

L'idée s'est formée à partir de constatations anatomiques, entre 1938 et 1948, que l'hypothalamus contrôlait l'activité de l'anté-hypophyse. De nombreuses expériences de destruction et d'excitation devaient en apporter la preuve éclatante. Nous avons vu les connexions anatomiques des fibres nerveuses d'origine hypothalamiques avec le système porte favorisant le transport d'un neuro- secrétat.

Il semble bien établi actuellement que l'hypothalamus contrôle les sécrétions anté-hypophysaires, par l'intermédiaire d'hormones différentes, spécifiques de chaque activité hormonale, réglant la libération et peut-être la synthèse des stimulines hypophysaires.

- Pour certaines activités, leur fonction est excitatrice, ce sont des "releasing factors".

- Pour d'autres, leur fonction est inhibitrice, ce sont des "inhibiting factors".

1- Contrôle de la fonction somatotrope

L'existence d'un facteur de stimulation SSF est une notion d'acquisition très récente. Sa nature chimique est inconnue.

2- Contrôle de la fonction corticotrope

C'est au contraire le plus anciennement connu. Le C.R.F. est constitué de plusieurs peptides dont trois ont été isolés.

Il existe un autre facteur de régulation : c'est un facteur humoral de réponse au stress (HARRIS) par l'intermédiaire de l'adrénaline, de l'histamine, du taux des cortico-stéroïdes.

3- Contrôle de la fonction thyroïdienne

Assuré par le T.R.F. de nature polypeptidique connue. Il intervient à la fois dans la synthèse et la décharge de l'hormone.

4- Contrôle de la sécrétion de prolactine

Il s'agit là au contraire d'un facteur d'inhibition : le P.I.F. qui agit de façon permanente. Il est inhibé de façon discontinue au cours de la grossesse et de l'allaitement, et au cours des syndromes dits de déconnection hypothalamo-hypophysaire. Sa nature est encore inconnue.

5- Contrôle des fonctions gonadotropes

Il est assuré par les G.R.F. dont on décrit deux types :
FRF

LRF. Celui-ci agit sur la synthèse et la décharge de LH.

6- Le contrôle de la fonction mélanotrope est encore mal connu.

Mécanisme de fonctionnement des facteurs hypothalamiques

Les structures responsables de la production des facteurs de contrôle sont encore mal connues. Ceci tient au fait que la production des releasing factors est vraisemblablement le résultat d'un équilibre entre deux effets stimulant et inhibant.

Il est plus facile d'intégrer le système hypothalamo-hypophysaire dans la régulation d'ensemble des fonctions endocrines. Il s'agit d'un mécanisme d'homeostasie, dit mécanisme de feed-back ou rétro-contrôle : l'hormone périphérique est contrôlée par une stimuline centrale elle-même produite en proportion du taux sanguin de l'hormone de la glande cible.

Dans ce système l'hypothalamus, structure nerveuse est l'échelon de perception et l'hypophyse l'échelon d'exécution. Entre les deux, les releasing factors assurent la transmission.

En outre, l'hypothalamus est le lieu de rencontre de nombreuses afférences nerveuses dont les principales proviennent du rhinencéphale. Ce dernier groupant de nombreux stimuli sensoriels.

Enfin, l'ensemble du système peut être compliqué par l'existence d'un circuit court de régulation entre hypophyse et hypothalamus et qui fait penser à une régulation des produits hypothalamiques par le taux des stimulines hypophysaires homologues.

II- CONTROLE DE LA SECRETION POST-HYPOPHYSAIRE

Les liens hypothalamo-post-hypophysaires sont actuellement bien connus : on considère en effet aujourd'hui que la neurohypophyse fait partie d'une entité plus étendue, l'appareil hypothalamo-post-hypophysaire, qui du point de vue anatomique, histologique et physiologique, forme un tout.

Ainsi les hormones dites post-hypophysaires sont en fait secrétées par les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus antérieur et acheminées le long des axones des

cellules de ces noyaux qui empruntent la tige pituitaire pour se terminer dans la post-hypophyse. C'est le phénomène de la neuro-sécrétion où la post-hypophyse a un simple rôle de stockage. La régulation de la sécrétion en vaso-pressine se fait par l'intermédiaire d'osmorécepteurs situés au niveau même des noyaux supra-optiques qui sont sensibles à la variation de la pression osmotique (VERNEY). Leur excitation par l'hyper-osmolarité entraîne la sécrétion de l'hormone par les corps cellulaires des noyaux supra-optiques.

.
..

LA CYTOPHYSIOLOGIE

La cytophysiologie hypophysaire a été totalement bouleversée depuis l'important travail de ROWEIS (1940).

Des techniques et colorations nouvelles sont apparues ; notons les mises au point de :

- PURVES, ADAMS et PEARS ;
- EZRIN et MURRAY ;
- GIROD.

Le matériel d'étude n'est utilisable que très frais, dans un délai de quelques heures après la mort pour la microscopie optique, étude rapide sur prélèvement chirurgical pour la microscopie électronique.

Les techniques d'identification les plus courantes actuellement sont celles de coloration :

- au tétrachrome de HERLANT et RECADOT ;
- au bleu alcian - PAS (périodique réactif de SCHIFF) ;
- à la thionine - paraldehyde PAS - orange G de EZRIN et MURRAY ;
- à la fuchsine - paraldehyde selon GOTE contre colorée par le mélange de HALMI.

Nous signalerons encore d'autres techniques plus délicates :

- immuno-fluorescence ;
- ultra-centrifugation différentielle ;

- auto-histo-radiographie ;
- cultures organo ou histotypiques.

Cette expérimentation permet d'individualiser autant de types cellulaires chromophiles différents qu'il y a de sécrétions hormonales. Un lien a été établi entre les caractères histochimiques des cellules et la nature chimique des hormones : la réaction PAS par exemple met en évidence les glycoprotéines et les mucopolysaccarides. Elle est effectivement positive sur les cellules thyroïdiques et gonadotroques dont les granulations sont des glycoprotéines.

I- LES DIFFERENTES CELLULES

1- Les cellules somatotropes : cellules alpha

Ce sont les acidophiles classiques. Elles sont orangeophiles au tétrachrome. Ce sont les cellules les plus nombreuses de toute la glande parmi les cellules fonctionnelles actives.

Elles sont essentiellement distribuées au niveau des régions latérales de la pars distalis.

Leurs caractères sont analogues chez tous les mammifères étudiés. Leurs granulations sont de grande taille et au microscope électronique elles sont denses, homogènes, régulièrement arrondies, d'un diamètre de 360 à 500 mμ. La charge granulaire est toujours relativement importante.

2- Les cellules thyroïdiques : cellules delta.

Elles sont plus difficiles à mettre en évidence. Éléments fortement colorables en bleu par la méthode au tétrachrome, réagissant intensément au P.A.S., au bleu Alcian, à la fuch-sine et à la thionine - paraldehyde.

Ces cellules sont en assez petit nombre et dispersées au sein du parenchyme glandulaire. Leur forme triangulaire est assez caractéristique. Au microscope électronique on distingue de très fines granulations en petit nombre (ceci n'a pu être constaté que chez les mammifères).

3- Les cellules corticotropes : cellules epsilon.

Elles ont été individualisées récemment. Elles sont rares et dispersées dans la glande. Au sein d'un cytoplasme légèrement basophile, on constate la présence d'une fine "poussière granuleuse érythrosinophile".

Cependant au repos ces cellules se distinguent difficilement du groupe des cellules indifférenciées. Ce phénomène a trouvé une explication grâce à la microscopie électronique :

- les cellules corticotropes ne contiennent à l'état normal que de rares granulations au-dessous de la limite de visibilité en microscopie optique.

Lorsque l'état fonctionnel est important, il se produit une dégranulation encore plus importante. Ce n'est que dans les conditions d'inhibition de la sécrétion d'ACTH qu'elles seront facilement identifiables au microscope optique.

4- Les cellules à prolactine : cellules eta.

Elles sont très rares, voire absentes en dehors des périodes de gestation et de lactation. Elles sont aisément reconnaissables par la présence de volumineuses granulations érythrosinophiles au tétrachrome. En fait, on pense qu'elles existent à toute période de la vie, mais dans un aspect apparemment indifférencié, reflet d'une absence d'activité.

Elles sont irrégulières de taille et de forme, voire de densité.

5- Les cellules gonadotropes

Elles sont toujours très difficiles à mettre en évidence.

Seule la méthode bleu-Alcian PAS, et peut-être celle de la thionine-paraldehyde, permettent de les différencier sans toutefois une entière certitude (HERLANT 65).

a) Les cellules à FSH : cellules beta sont très discrètement PAS (+). Leur chromophilie augmente après la ménopause en même temps que leur cytoplasme se charge en lipides.

b) Les cellules à LH ou ISCH : cellules gamma

Elles se colorent plus électivement par le bleu Alcian mais de façon plus pâle que les cellules thyroïdiques. Leur cytoplasme est irrégulier comme criblé de vacuoles très fines. Cet aspect est encore exagéré en cas d'hyperproduction hormonale.

6- Les cellules mélanotropes n'ont été individualisées que très récemment dans le lobe antérieur de l'hypophyse humaine. Ce sont de grandes cellules "basophiles" granuleuses, à grains bien visibles et connues depuis longtemps, formant de gros cordons cellulaires.

7- Les cellules chromophobes

Au contraire des différents types de cellules fonctionnelles, les cellules chromophobes n'offrent pas de critères d'identification précis. Par définition ce sont des cellules qui ne présentent aucune affinité tinctoriale : ce sont des cellules dépourvues de granulations colorables, support de toute activité hormonale.

Ces cellules sont particulièrement nombreuses au sein de l'antehypophyse (50 % environ), ce sont les cellules principales.

Mais leur signification n'est pas appréciée de façon homogène :

- cellules jeunes indifférenciées ;
- cellules transitoirement dépourvues d'activité susceptibles de transformation périodique : telles en particulier les cellules à prolactine ;
- cellules en état de dégranulation résultant d'une forte activité excrétoire et se distinguant alors par les signes classiques d'activité cellulaire ;
- ou encore cellules vieilles vacuolisées.

.
.
.

Ainsi malgré les progrès réalisés, de nombreux points obscurs persistent et l'interprétation d'une coupe d'hypophyse reste du domaine du spécialiste.

II- PROCESSUS CYTOLOGIQUES DE SYNTHÈSE HORMONALE

On admet actuellement que les granulations observées au niveau des cellules représentent le substrat de l'hormone spécifique élaborée par la cellule.

L'étude de la synthèse hormonale est un sujet encore neuf. L'histo-radiographie au Microscope Electronique, de coupes d'hypophyse incubées dans un milieu radio-actif contenant un traceur fixé à un acide aminé, permet de préciser les points suivants :

- La radio-activité apparaît très rapidement au niveau de l'ergastoplasme, puis au niveau des saccules et vésicules de la zone de GOLGI et enfin, dans les grains de sécrétion mal limités de la zone de GOLGI avant de se retrouver dans des grains mûrs.

- Les protéines constituées dans l'ergastoplasme transitent donc dans la zone de GOLGI pour participer à la constitution de granulations nouvelles.

III- LES PROCESSUS CYTOLOGIQUES DE SECRETION

Les cellules de l'ante-hypophyse sont soumises à un cycle sécrétoire. On admet généralement que les cellules chromophiles sont le résultat de la différenciation d'un élément indifférencié (chromophobe). Cette différenciation se fait selon les besoins et comporte une adaptation enzymatique à la synthèse d'une hormone particulière.

Une fois différenciée, la cellule est soumise à des variations fonctionnelles :

- une hyperactivité est marquée par une dégranulation. Ce phénomène est bien observable en microscopie électronique ;

- les grains s'accolent à la membrane plasmique et sont englobés dans un sac constitué par cette dernière, puis sont expulsés dans les espaces inter-cellulaires où ils semblent se dissoudre. Ce phénomène s'accompagne d'une production accrue de granulations dans la zone de GOLGI, et d'une hypertrophie cellulaire.

Cette phase d'hyperactivité peut conduire à une dégranulation presque totale et aboutir à une cellule d'aspect chromophobe. Inversement, la phase de repos est marquée par une augmentation des granulations et une diminution de la taille cellulaire.

Il semble qu'il soit possible aux cellules ante-hypophysaires de se différencier.

On ne peut affirmer qu'elles soient capables d'intertransformations dans le cas d'une hypophyse non tumorale.

•
• •

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

DES ADENOMES CHROMOPHOBES

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

On distingue trois formes :

- la forme enclose ;
- la forme à extension extra-sellaire ;
- les formes inhabituelles.

I- FORME ENCLOSE

C'est la forme initiale et la forme la plus souvent rencontrée (86 %) dans les statistiques de CUSHING et OLIVE CRONA). Nodule bien limité de consistance molle, responsable d'un double phénomène.

1- Refoulement du tissu hypophysaire sain et son écrasement contre les parois ostéo-durémériennes.

L'apparition de l'insuffisance hypophysaire est néanmoins tardive, une faible partie du tissu sain suffisant à maintenir un fonctionnement correct.

2- Agrandissement de la loge hypophysaire, les parois inférieure, antérieure et postérieure quoique osseuses, étant les moins résistantes. La paroi externe est assez résistante, le plus souvent pour éviter l'envahissement du sinus caverneux. La paroi supérieure, dont le soulèvement écrase le chiasma est responsable de la semiologie oculaire.

II- FORMES EXTENSIVES

Terme évolutif de la forme précédente ; elles semblent se rencontrer plus fréquemment chez l'enfant.

Elles sont caractérisées par l'issue de l'AC en dehors de la loge hypophysaire par effraction d'une ou plusieurs de ses parois.

Les risques opératoires y sont plus grands : 8 décès opératoires sur 36, contre 2/81 dans une récente série de SVIEN (1963) étudiant l'influence de la selle très agrandie dans les résultats opératoires.

1- Expansions supérieures

Les plus fréquentes : la tente de l'hypophyse semblant être le point faible de la loge. Cette extension peut se faire :

- en rétrochiasmatique ;
- temporale ;
- ou sous-frontale.

a) Rétrochiasmatique : c'est la plus grave. Elle menace les fonctions hypothalamiques en bombant dans le plancher du 3ème ventricule. Peut oblitérer les trous de MORO ou l'acqueduc de SYLVIVUS, créant ainsi une hydrocéphalie. Parfois, plus basse, elle peut comprimer le tronc cérébral et les dernières paires crâniennes.

b) Temporale, le long de la bandelette optique.

c) Sous-frontale : peut rester inter-hémisphérique ou s'insinuer sous un lobe. Atteint de très grandes dimensions sans manifestations cliniques.

2- Expansions inférieures

Elles sont à point de départ postérieur. Elles peuvent :

- soit effondrer la lame basilaire pour apparaître dans la fosse cérébrale postérieure ;
- soit faire hernie vers le bas dans le rhino-pharynx pouvant même envahir les fosses nasales ;
- soit pénétrer en avant le sinus sphénoïdal, les cellules ethmoïdales.

3- Expansions latérales

Elles sont rares : pénétrant dans le sinus caverneux au-dessus de la C.I. et du M.O.E. les englobant parfois mais sans les comprimer. Elles peuvent aller en avant jusqu'à la fente sphénoïdale, voire l'orbite, et en arrière vers la pointe du rocher.

III- FORMES INHABITUELLES

1- Adénomes kystiques et hémorragiques

Cavités creusées au sein de l'adénome, contenant :

- tantôt un liquide hémorragique ;
- tantôt un liquide citrin ;
- exceptionnellement un kyste peut subir une transformation lipidique offrant un aspect trompeur de crânio-pharyngiome.

La possibilité d'hémorragie intra-kystique rend compte de certaines poussées évolutives brutales inhabituelles.

2- Adénomes suppurés

Pour mémoire, rarissimes. Aucune manifestation clinique de suppuration.

ASPECTS HISTOLOGIQUES DES A.C.

I- CLASSIFICATION DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Dans leurs études, BENDA, ERDEIM, CURTELLEMENT, ROUSSY et OBERLIN, CUSHING, ont distingué deux grands types d'adénomes selon le type cellulaire rencontré.

1- Adénomes chromophobes

Formés de cellules semblables aux cellules principales de l'hypophyse à cytoplasme homogène dépourvu de granulations.

2- Adénomes chromophiles

Formés de cellules dont la protoplasme est riche en granulations, dont on distinguait deux types :

- les adénomes à cellules éosinophiles ;
- les adénomes à cellules basophiles.

En fait, cette classification est aujourd'hui périmée et on distingue actuellement (RACADOT 1966) :

- les adénomes hormonogènes ;
- les adénomes sans signification fonctionnelle reconnue.

A/ LES ADENOMES HORMONOGENES

En théorie on peut s'attendre à trouver au moins autant de variétés hormonogènes qu'il existe de types cellulaires fonctionnels de l'hypophyse.

On peut effectivement les classer ainsi :

1- Adénomes thyroïdiques

Ils sont généralement petits mais peuvent parfois réaliser de véritables tumeurs chirurgicales (HERLANT, LINQUETTE, LAINE 1966). Ces adénomes sont en général réactionnels à un myxoedème.

Ces adénomes sont en principe "basophiles" mais des insuffisances techniques en ont fait étiqueter un certain nombre comme "chromophobes".

2- Adénomes gonadotropes

Ne semblent pas avoir été signalés chez l'homme.

3- Adénomes somatotropes

qui se manifestent par une acropégalie. Ils sont hétérogènes et peuvent se ramener à deux types essentiels :

a) Les adénomes éosinophiles qui correspondent à une formation somatotrope typique. Dans certains cas cependant, les cellules peuvent être plus ou moins dégranulées et de rares grains ne sont visibles qu'au microscope électronique. L'architecture de ces adénomes garde pourtant un caractère particulier qui permet de les différencier des chromophobes.

b) L'adénome mixte

Forme singulière caractérisée par l'adjonction de signes d'acromégalie, d'autres symptômes d'hyper et d'hypopituitarisme d'intensité et de nature variables.

Histologiquement, ce sont des formations souvent hétérogènes, dont les cellules, généralement non granuleuses, s'écartent assez notablement des types normaux : les anomalies cytoplasmiques et nucléaires n'y sont pas rares. La microscopie électronique y a montré la présence de plusieurs formes granulaires avec de rares grains somatotropes. Là encore, la structure conjonctive vasculaire est bien particulière.

4- Adénomes à cellules à prolactine

L'expérimentation a montré leur présence chez l'animal;

Une observation de HERLANT, LAINE, FOSSATI et LINQUETTE (1965) démontre que l'adénome hypophysaire à cellules à prolactine existe et fait penser que nombre d'adénomes dits chromophobes ayant accompagné un syndrome aménorrhée-galactorrhée ont pu être des adénomes à cellules à prolactine méconnue.

5- Adénome corticotropes

Ils sont de description très récente.

Ils sont en effet très pauvres en granulations et se confondent facilement avec des AC authentiques.

DECOURT, HERLANT et Coll. (1963), FONCIN et LE BEAU (1963) ont décrit des adénomes corticotropes responsables d'une maladie de CUSHING. Dans le premier cas, la tumeur était exceptionnellement riche en granulations érythrosinophiles et dans le deuxième cas, une étude au microscope électronique a été possible.

Ces adénomes sont cependant rares.

6- Adénomes mélanotropes

Ils représentent l'acquisition la plus récente de l'histopathologie hypophysaire. Ils ont pu être mis en évidence dans plusieurs cas de maladie de CUSHING. Ce sont les adénomes "basophiles" de la description princeps de CUSHING.

II- CLASSIFICATION DES ADENOMES CHROMOPHOBES

1- Selon le type cellulaire

C'est la classification initiale de ROUSSY et OBERLIN à laquelle s'est rallié COURJON dans sa thèse. Elle distingue quatre types d'adénomes :

a) Adénomes à grandes cellules claires, formés d'éléments cylindriques ou cubiques à cytoplasme clair, à noyau volumineux et souvent picnotique.

b) Adénomes à petites cellules claires, formés d'éléments identiques mais plus petits, à noyau rond riche en chromatine.

Les deux types suivants sont beaucoup plus rares.

c) Adénomes à cellules de grossesse, formés de cellules cylindriques ou cubiques à cytoplasme coloré par l'éosine, identiques aux cellules hyperplasiques rencontrées au cours de la grossesse.

d) Adénomes à cellules foetales ou indifférenciées (KRAUSE). Eléments semblables à ceux rencontrés dans l'hypophyse embryonnaire : à cytoplasme clair avec un noyau allongé grêle, très riche en chromatine disposée en batonnets.

2- Selon le type structurel

Elle a la préférence de la majorité des auteurs. Elle est plus compatible avec les données de l'histologie et de la cytologie moderne. Elle permet également de distinguer quatre types :

a) La forme trabéculaire (DOTT et BAILEY) ou sinusoïde (CUTLER, SCHNITKER, BRION et FANJOUX) ou alvéolaire (COURTELLEMENT) où les cellules sont dispersées en travées rappelant celles de l'hypophyse normale. Elle représente :

- selon NURNBERGER : 31 % des A.C.

- selon SCHNITKER : 37 % des A.C.

b) La forme diffuse ou massive :

Les cellules sont dispersées en larges nappes, semées de petits tractus conjonctifs irréguliers.

Elle représente selon les mêmes auteurs, respectivement : 54 % et 57 % des A.C.

c) La forme papillaire :

Elle réalise un agencement particulier des travées cellulaires le long des axes conjonctivo-vasculaires.

15 % pour NURNBERGER.

BAILEY la rapporte à la forme trabéculaire.

d) Les formes inclassables ou mixtes, représentent des formes de passage ou d'association.

Cette classification permet une identification plus facile.

LES PROBLEMES DISCUTES

1- L'affirmation même de l'adénome

Il peut être difficile de distinguer adénome et hyperplasie simple.

Il existe de nombreux cas d'adénomes infra-cliniques.

COSTELLO sur 1000 autopsies a découvert 265 adénomes, dont 52,8 % de chromophobes.

SHELINE (64) découvre 22 cas d'A.C. microscopique au cours d'autopsies pratiquées pour causes diverses (on n'en connaît pas le nombre total).

Les trois particularités pouvant théoriquement affirmer l'adénome, peuvent faire défaut :

- présence de modifications structurales ;
- uniformité des éléments cellulaires ;
- présence d'une capsule.

2- Le problème des adénomes mixtes

Nous avons déjà vu ce problème à propos des adénomes somatotropes. En effet, sur le plan clinique les adénomes mixtes correspondent à deux tableaux :

- acromégalie fugitive de CUSHING
- association d'une acromégalie avec une insuffisance hypophysaire (DOTT et BAILEY).

De nombreuses analyses et explications ont été données de ces phénomènes. En fait, il semble bien qu'un bon nombre de diagnostics histologiques d'adénomes mixtes correspondent à des insuffisances techniques (faux adénomes mixtes). Nous avons vu qu'il se dégage à la lumière des travaux actuels, un aspect cyto-histologique propre aux vrais adénomes mixtes.

CONCLUSIONS

De cette étude histo-pathologique des adénomes hypophysaires, il ressort qu'il semble préférable pour la détermination des adénomes dits chromophobes de s'en tenir à la définition clinique et biologique : adénomes non sécrétants.

En effet, les techniques d'identification histologique sont encore sinon incertaines, du moins du domaine de la haute spécialité ou de la recherche expérimentale. Par ailleurs, ces mêmes techniques perfectionnées ont montré qu'il existe une cellule particulière à chaque sécrétion hormonale et par extension un type histologique particulier à chaque adénome possédant une activité sécrétrice particulière.

C'est donc en fonction de leur pouvoir de sécrétion et de la qualité de cette sécrétion qu'il faut classer les adénomes hypophysaires.

.
. .

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES

MALADE OBSERVE DANS LE SERVICE DU DR. HERRAULT

J. Louis G... né le 9.7.1949, a 17 ans, il est hospitalisé dans le Service le 3.12.1966, sur les conseils d'une graphologue. Celle-ci, ayant constaté une dégradation de l'écriture de J. Louis, a pensé que la cause en était organique.

En vérité on apprend dès l'interrogatoire du malade que :

- depuis Janvier il souffre de céphalées frontales droites, débutant dès le réveil et se prolongeant dans la journée sans horaire particulier ;

- depuis mai il est gêné pour lire au tableau les petits caractères et les craies de couleur (il a consulté un ophtalmologiste) ;

- depuis août il se cogne dans des obstacles divers ;

- enfin depuis octobre, il ne voit presque plus avec son oeil droit.

On apprend encore, qu'entre 14 et 15 ans, J. Louis a été suivi pour un retard de croissance et traité par le gynoe-
estril.

On peut donc faire remonter le début de la maladie à l'âge de 14 ans soit à 3 ans plus tôt.

L'examen

montre un enfant en bon état général. Il pèse 53 kg 400, mesure 1,51 m N : 166 m (WILKINS).

Il n'a pris qu'un cm depuis un an et présente une certaine adiposité au niveau du bassin.

Le développement pubertaire est amorcé :

- pilosité pubienne P₂
- " axillaire P₁
- " faciale nulle ;
- verge 8 cm de long ;
- testicule de volume N.
- " droit hypotrophique.

L'examen neurologique est normal.

L'examen ophtalmologique : Dr SOUTY 17 Novembre 1966 :

- AVOD 1/10e
- AVOG 18/10 avec correction.

La vision des couleurs semble normale au Pollack.

Les F.D. sont normaux. La coloration des papilles est normale.

La campimètre pratiquée le 26 Novembre montre : une hémianopsie bitemporale prédominant sur le quadrant sup. à gauche et englobant la région maculaire à droite.

La motilité oculaire est normale.

Les réflexes cornéens et photomoteurs sont présents.

Certains examens complémentaires ont été pratiqués avant l'intervention chirurgicale :

- E.C.G. : tracé ne montrant ni foyer cortical ni surcharge lente significative.

La morphologie du rythme de fond est parfaitement conservée. On enregistre un paroxysme unique de pointes lentes et de pointes ondes dégradées généralisées :

- cholestérol 2,60 g/l
- hyperglycémie provoquée : normale ;

- Ionogramme sanguin : normal
- 17 costéroïdes : 5,4 mg/24 h ;
N. 10 à 20 mg/24 h adulte ;
3 mg enfants.
- 17 OH : 2,07 mg/24 h.
N : homme adulte 3 à 7 mg/24 h
enfant < 2 mg/24 h.
- F.S.H. : > 3 U < 25 U.
N : enfant < 5 U
adulte > 5 U < 25 U

.
..

RADIOGRAPHIE DU CRANE (Dr. FAURE)

Il existe un élargissement considérable de la selle turcique dans toutes ses dimensions avec amincissement du dorsum. Lorsqu'on étudie le dorsum et les clinoides postérieures, on constate que celles-ci se projettent sur deux plans différents, l'une des clinoides est plus refoulée que l'autre.

De même, il existe un double fond. Les clinoides antérieures également sont asymétriques : la gauche est normale, la droite au contraire de face comme de profil paraît déminéralisée. De profil elle est fine et accérée comme usée par en-dessous.

Lorsqu'on étudie le cliché de face on constate en outre un abaissement du fond de la selle turcique, abaissement qui est plus marqué du côté droit.

Au total donc : on peut affirmer un processus expansif développé à l'intérieur de la selle turcique envoyant un prolongement latéral droit et sans doute un peu antérieur.

L'absence de calcification n'est pas un argument suffisant pour éliminer le diagnostic de cranio pharyngiome.

Toutefois, à cet âge, il faut aussi envisager l'hypothèse d'un adénome chromophile. Le fait qu'il n'y ait pas de retard de l'âge osseux laisse supposer sans doute un développement récent et pourrait plaider en faveur de cette seconde hypothèse.

Le malade est opéré le 16.12.66 par le Dr. HOUDARD.

En pré-opératoire une artériographie carotidienne droite, montre un soulèvement de la cérébrale antérieure sur les clichés de face et probablement de la bifurcation carotidienne.

Une encéphalographie gazeuse montre le refoulement de la paroi antérieure du 3ème ventricule.

Compte rendu opératoire :

Anesthésie générale sous intubation et engström plus locale.

Scalpe cutané bitemporal.

Petit volet frontal droit descendant très bas et s'arrêtant à 1 cm de la ligne médiane.

Ouverture de la dure-mère à charnière inférieure.

L'exploration chiasmatique est très simple.

On découvre immédiatement le nerf optique droit qui est surélevé, tendu, et qui a une teinte un peu jaunâtre. En dedans de lui, apparaît la tumeur recouverte d'une arachnoïde épaisse, formant une petite masse kystique que l'on va dissocier pour exposer la capsule de la tumeur. Celle-ci exposée, ponction de la tumeur à travers sa capsule. On s'assure ainsi qu'il ne s'agit pas d'un anévrisme. Coagulation et incision de la capsule. Curetage de la tumeur. Il s'agit d'une tumeur molle, phlébitique et qui est sûrement un adénome. Cette tumeur se laisse facilement cureter. Lorsqu'on l'a évidé en grande partie, on exerce une traction sur la capsule pour faire saillir sa partie postérieure et ses berges. On curette à nouveau. On fait ainsi un évidement assez complet de cette tumeur. Du côté gauche la capsule est tout à fait libérée du nerf optique et il est facile de la coaguler en grande partie. Du côté droit on a la grande surprise de constater que malgré l'évidement très important de la tumeur, le nerf optique est très soulevé, en saillie

de plus de 1 cm sur la capsule de la tumeur. On se porte alors en dehors du nerf optique et l'on constate qu'il est soulevé par une véritable tumeur qui a un aspect bleuté. En se reportant en dehors du nerf optique on s'aperçoit que cette tumeur est sans aucun rapport avec la tumeur hypophysaire. A sa partie inférieure cette tumeur est mobilisable. Sous le nerf optique elle est beaucoup plus collée à lui à sa partie postérieure. En l'immobilisant à sa partie inférieure et en la faisant saillir en dehors du nerf optique, on a l'impression qu'il ne peut s'agir d'autre chose que d'un anévrisme. Cet anévrisme apparaît donc dans le quadrilatère formé par le nerf optique en dedans, la carotide interne en dehors et la bifurcation carotidienne en arrière. Il ne s'implante sûrement pas sur la carotide dans cette portion. Il ne s'implante pas davantage sur la cérébrale antérieure. Il ne peut donc s'implanter que sur la communicante postérieure.

En se rapportant alors aux artériographies qui ont été pratiquées avant l'intervention, on découvre une image que l'on n'avait pas remarquée antérieurement, qui se superpose sur les clichés de face à l'image de la carotide immédiatement au-dessus du siphon et qui est peut être une image de siphon mais qui pourrait être aussi un anévrisme.

Il ne semble donc pas indiqué alors qu'on n'a pas la certitude qu'il s'agit d'un anévrisme et que l'on ne sait pas où se fait son implantation, de chercher à en faire la ligature. Et l'on pense qu'il faudra ultérieurement faire une nouvelle artériographie avec des clichés en position oblique.

L'hémostase de la cavité tumorale est très bonne : soframycine, hydrocortisone, solnicol in situ, suspension et suture de la dure-mère.

Remise en place du volet.

Sutures cutanées.

Contrôle artériographique le 7 janvier 67 : strictement normal.

Suites opératoires bonnes. Mais survenue d'un diabète insipide.

Traitement médical :

- 4 cg de post hypophyse en 2 prises nasales quotidiennes ;
- 25 mg de cortisone ;
- 10 cg de gardénal.

Compte rendu histologique

Très nombreux fragments d'une tumeur d'une grande densité cellulaire présentant en tous points une structure histologique comparable. Il s'agit de cellules de type épithélial à large cytoplasme disposées en travées irrégulières autour de vaisseaux selon une structure endocrinoïde tout à fait nette. Cependant, on observe de très nombreuses et très importantes anomalies nucléaires avec parfois même de véritables monstruosités. Toutefois la structure histologique de cette tumeur est tout à fait celle d'un adénome hypophysaire et permet d'éliminer une métastase d'épithéliome.

D'autre part la présence de monstruosités nucléaires dans un adénome de l'hypophyse ne modifie pas habituellement le pronostic bénin de ces tumeurs.

Les colorations au P.A.S. et au tétrachrome de HERLANT ne montrent pas sur cette tumeur de granulations chromophiles.

Dr. BOUTEILLE

le 22.12.66

Retour dans le service le 18 Janvier 1967.

Jean-Louis pèse 53 Kg 800

mesure toujours 1m,51

il n'a aucun trouble neurologique.

Examen oculaire :

Acuité visuelle	{	O.D. sans correction	5/10 e
		avec "	7/10 e
	{	O.G. sans correction	5/10 e
		avec "	9/10 e
Fond d'oeil	{	O.D. le secteur temporal reste légèrement décoloré, le reste du F.O. est normal	
		O.G. normal	
Champ visuel	{	O.G. pas de modification persistance de l'hémianopsie temporale.	
		O.D. récupération du champ temporal sauf pour une petite plage au niveau de la tâche de mariotte, mais quadrantanopsie nasale supérieure.	

Cette sémiologie un peu curieuse peut semble-t-il être expliquée par le fait que l'ablation de la tumeur a été simple et complète en avant et à gauche, alors qu'à droite et en arrière, elle a été laborieuse et incomplète ayant pu léser les fibres nasales droites. Il est vraisemblable également qu'il persiste un fragment tumoral droit au voisinage de la naissance de la banderlette optique.

L'exploration endocrinienne post-opératoire fait la preuve :

1) d'une certaine insuffisance thyroïdienne :

- infiltration des téguments ;
- frilosité ;
- un certain ralentissement intellectuel.

Ces signes s'installent progressivement et sont nets à la sortie du malade le 25.2.67.

L'exploration complémentaire de la fonction thyroïdienne montre :

- cholestérol successivement à 3 g 40 et 4 g 10 ;
- métabolisme de base à - 41 % ;
- réflexogramme : 240 ms ;
- Iode protéique : 3,5%, fraction hormonale 2,1%

On ajoute donc au traitement 5 cg d'extraits thyroïdiens.

2) D'un bon équilibre post-hypophysaire grâce à 4 puis 3 cg d'hormone post-hypophysaire par jour.

3) D'une fonction corticotrope en régression par rapport à l'état pré-opératoire.

Il n'y a pas de perturbations ioniques.

La diurèse est normale, VOLHARDT normal.

T.A. : 10-6.

Glycémie : 0,85 g/l

17 CO stéroïdes : 2,35 mg/24 h

4,95 mg/24 h après A.C.T.H.

17 OH " 0,86 mg/24 h.

Test à la métopyrone

	<u>Avant</u>		<u>Pendant</u>		<u>Après</u>
17 CO	: 2,45 mg	!	3,10 mg	!	2,80 mg
17 OH	: 2,10 mg	!	2,65 mg	!	3,90 mg

4) D'une fonction gonadotrope en régression également F.S.H. limite à 3 U.

A sa sortie du service le 25.2.67

Jean-Louis est dans un état amélioré.

Il ne se plaint plus de céphalées.

Son acuité visuelle est nettement meilleure voisine de la normale après correction.

Cependant le champ visuel reste limité non pas dans le territoire bitemporal, mais dans le territoire latéral homonyme gauche avec une nette prédominance dans le quadrant supérieur ;

Une telle amputation est mieux tolérée par le malade.

Il existe un panhypopituitarisme équilibré par :

- post hypophyse : 3 cg ;
- hydrocortisone : 10 mg ;
- extraits thyroïdiens : 5 cg ;
- gardéнал : 10 cg.

Depuis le malade est suivi régulièrement.

Il n'a pas grandi.

Sa vision est stable et améliorée mais persiste une quadranopsie latérale homonyme gauche supérieure.

La dose d'extraits thyroïdiens a du être augmentée jusqu'à 10 puis 15 cg.

La fonction corticotrope est bien améliorée avec 10 mg d'hydrocortisone.

L'activité gonadotrope existe :

- testicule gauche 6 cm/3 cm
- " droit 5 cm/2 cm
- F.S.H. < 3 U
- 17 CO : 6,30 mg/24 h le 29.9.67

avec un chromatogramme normal pour un adolescent en cours de puberté. On surçoit donc à l'administration d'androgènes.

L'extrait post-hypophysaire est arrêté sans dommage le 23.6.67. Jean-Louis est scolarisé dans une école technique.

En conclusion

Garçon de 17 ans qui au premier examen présentait une riche sémiologie de tumeur hypophysaire :

- céphalée ;
- hémianopsie bitemporale avec baisse de l'acuité visuelle ;
- retard de croissance connu depuis 3 ans, avec une activité gonadique partielle.

L'intervention a extirpé la tumeur de façon incomplète, semble-t-il, à droite, où elle a révélée la présence d'une formation tumorale apparemment indépendante et qui a été interprétée comme un anévrysme. Cependant l'artériographie de contrôle post-opératoire a été normale.

L'examen histologique a confirmé l'impression clinique qu'il s'agissait d'un adénome chromophobe.

Dans les suites opératoires s'est installé un panhypopituitarisme nécessitant une opothérapie définitive.

Les troubles oculaires se sont d'abord améliorés, mais incomplètement, puis stabilisés.

Il faut noter que l'on n'a pas assisté seulement à une régression de l'amputation du champ visuel. En effet, la récupération du champ temporal D. s'est accompagnée d'une amputation du champ nasal du même côté qui n'a pas régressé et semble donc en rapport avec un prolongement tumoral.

La radiothérapie n'a pas été employée dans les suites opératoires immédiates, mais après un an 1/2 d'évolution, il paraît préférable d'y soumettre le malade étant donné le caractère vraisemblablement incomplet de l'intervention (mars 1968).

Auteurs	Age du Sexe	Age du Début	1er signe	Signes Endocriniens	Signes Tumoraux	Traitement	Résultat
COURJON Thèse Lyon 1947	10ans M.		Obésité	Petite taille Synd.adiposo- génital	Baisse A.V. H.B.T. Atrophie Opt.D	Chirurgie ablation in- complète + radiothér.	Pas d'amélior. 2ans après : paraplégie amaurose Décès
COURJON Thèse Lyon 1947	18ans F.	16ans	Céphalées Troubles Visuels	Petite taille Abs.puberté. Aménorrhée I	Baisse A.V. H.B.T. Atrop.Optique	Chirurgie transfron- tale	Aucune améliora- tion après 3 ans
SIMPSON S.L. WRIGHT A.D. Proc.of.Roy.Soc. 1947	15ans I/2 M.	13ans	Céphalées Troubles Visuels	Obésité impubérisme	Ophtalmoplégie D.Cécité OD + atrophie opt. H.T.G. Selle agrandie	Chirurgie + Radiothéra- pie.	Pas d'améliora- tion.
JUSTIN-BESANCON KLOTZ Sem. Hopit.1950	18ans M.	10ans	Arrêt de croissan- ce.	Nain myxo- démateux.	Aucun trouble visuel.Selle franchement élargie	Chirurgie isolée	Médiocre. Persis- tance de l'insuf- fisance endocri- nienne.
GUIOT 1950 Rapporté par SCHERRER Thèse Lyon 1961	15ans F.		Retard de croissan- ce. Impu- bérisme	Aménorrhée I Déficit corti- co-surréna- lien & thyroi- dien biologi- que.	Baisse A.V. H.B.T. Parésie du D interne G. Hémi-par. G. Selle turci- que énorme expansion vers le 3ème vent	Chirurgie difficile	Décès 2 mois après par hémor- ragie méningée.
KLEIN,LEPINTRE MASSELIN SCHWEISGUTH 1952 Rapporté par	12ans F.		Baisse AV Céphalées	0	Cécité bila- térale.	Chirurgie	Amélioration sui- vie de rechute 6ans après. Ré- interv.+ Ry. Ré- cup. Visuelle. Bon

Auteurs	Age Sexe	Age du Début	1er signe	Signes Endocriniens	Signes Tumoraux	Traitement	Résultat
WISE BURTON Surg, Gyn, And. Obst, 1955	17ans M.	12ans	Arrêt de croissance. Icc.	Retard de croissance. Hypogonadisme	Céphalées H.B.T. Selle agrandie	Chirurgie : ablat. Partiel + Rx : 4500r	Recupération visuelle: 10ans de recul
RAMOS CONTRERAS Bul. Med. Hospit. Infantil Mexico 1955	13ans M.	9ans	Céphalées	0	Baisse A.V. OG: aveugle OD: H.T. Selle agrandie	Chirurgie isolée	Stationnaire à 6 mois
KEARNS J.E. 1954	15ans F.	12ans	Céphalées Vomis. Asthénie, somnolence	Retard de croissance. Impubérisme	Aucun trouble visuel. Selle agrandie avec calcifications	Hormonothé- rapie.	Décès 3 mois + tard : coma hypoglycémique
HERTZ H. ROSENDAL T. Acta radiologie 1956	12ans 9mois F.	12ans 6mois	Baisse AV	Non spécifiés	Baisse A.V. H.B.T. Selle agrandie	Chirurgie + Radiothérapie 1200r	Aggravation visuelle. - Réinterv. + 4000r - Panhypopituit Abs. Améliorat. visuelle
BIANCINI R. Rassegna distu- di Psichiatrici 1957	12ans M.	12ans	Céphalées Synd. Poly- uro-poly- psique	Diabète insi- pide	Baisse A.V. BBT avec scoto- me central. Sel- le turcique élargie	3 ans retard Chirurgie + Rx : 4200r	Décès 10 mois après. Tableau d'H.I.C.
MOGENSEN Acta. Endoc 1957	18ans M.	?	Trouble crois.	Retard crois. Hypogonadism.	Nature Troubles Visuels non précisés.	Chirurgie + Radiothéra- pie.	Inconnus.
MOGENSEN Acta. Endoc. 1957	13ans F.	12ans	Troubles visuels	Obésité Hypogonadisme	Céphalée Troub. Visuels de nature non précisée.	Chirurgie + radiothérapie	Retard crois. Abs. puberté 4 ans après
MOGENSEN	16ans	16ans	Troubles	Retard crois.	Troub. Visuels	Chirurgie	12 ans après

Auteurs	Age Sexe	Age du Début	1er signe	Signes Endocriniens	Signes Tumoraux	Traitement	Résultats
LISS et JAMPÉL Neurology 1959	15ans F.	10ans	Strabisme divergent opéré à 10 ans.	0	Cécité OD H.T.G. Atrophie opti- que I.	Chirurgie	Décès en post- opératoire
TROUPP. H. Ann. Pédiat. Feniac 1960	11ans F.		Céphalées vertiges, vomisse- ment.	0 Pas d'explora- tion biologique.	Céphalées. Aucun trouble visuel. Selle agrandie. ECG: proces. extra cé- rébral s/front. bilatéral	Chirurgie transfrontale	Bien portante après 5 ans. Impubère
TROUPP. H. Ann. Pédiat. Feniac 1960	11ans F.	8ans	Obésité Baisse AV	0	Baisse A.V. HBT Selle agrandie ECG: tumeur extra cérébrale à point de dé- part sellaire	Chirurgie transfrontale	10 ans après retard crois. H.B.T. Amélioration AV
FRANCOIS & Col Pédiatrie 1960	9ans M.	2 ans 1/2	Syndrome polyuro- polydypsi Hypothyroïdie que. Retard fruste opsi- croissance corie.	Retard de croissance. Hypothyroïdie fruste opsi- croissance corie.	Selle agrandie Aucun trouble visuel.	Radiothérapie isolée : 3800r	Favorable Traitement substitutif
DAVID, B-WEILL PRADAT Neurochirurgie 1962	14ans M.	11ans	Baisse AV	Certaine ad- posité. Pâleur Cryptorchidie FSH < 5U M.B. 39 %	Céphalées Cécité O.D. H.T.G. Atrophie opti- que D.	Chirurgie transfrontale + radiothérapie	Pas d'amélio- ration visuel- le à 6 mois
BEKAERT Annal. Endoc. 1963	27ans F.	16ans	Aménorrhée II	Hypogonadisme	Baisse A.V. Presque avou- gle.	Chirurgie isolée	Panhypopitui- tarisme. Pas d'amélioration visuelle

Auteurs	Age Sexe	Age du Début	1er signe	Signes Endocriniens	Signes Tumoraux	Traitement	Résultats
FURST E. Acta Médica Scandinavia 1966	14ans M.		Rhinite allergi- que. -Découver te radio logique	0	Céphalées Pas de trouble visuel. Selle énorme	Chirurgie trans-sphé- noïdale	Très bon à 7 ans
FURST E. Acta Médica Scandinavia 1966	17ans F.	13ans	Céphalées	Hypogonadisme	H.B.T. Baisse A.V. Selle agrandie	Radiothérapie isolée, métho de ancienne.	Survie après 36 ans.
HERRAULT A. 1967 (personnelle)	17ans M.	14ans	Retard crois.	Retard de croissance. Hypogonadisme	Céphalées Baisse A.V. H.B.T. Selle agrandie Prolongement ventriculaire à l'E.C.G.	Chirurgie transfrontale	Panhypopituitarie - Opthérapie. Amélioration vi- suelle sans ré- gression complè- te.

TROISIEME PARTIE

S E M I O L O G I E

E T I O L O G I E

I- FREQUENCE

La rareté de l'adénome chromophile chez l'enfant est un dogme solidement établi depuis CUSHING qui soulignait son caractère exceptionnel avant la puberté.

Si l'on considère cette fréquence par rapport à l'ensemble des adénomes chromophobes, on s'aperçoit de leur rareté avant l'âge de 16 ans :

- HENDERSON-CUSHING	3 sur 260
- NURNBERGER ET KOREY	1 sur 117
- YOUNGSHAND ET HORRAX	0 sur 164
- BAKAY-OLIVECRONA	0 sur 232
- TONNIS	0 sur 264
- MOGENSEN	4 sur 60
- FÜRST	2 sur 131

A noter cependant dans cette dernière série une relative fréquence de sujets jeunes. Surtout si on prend pour référence non pas l'âge du diagnostic mais l'âge du début des troubles, on arrive à un total de 9 de moins de 22 ans (dont 3 histologiquement mixtes).

Si l'on considère la fréquence par rapport aux autres tumeurs intra-craniennes de l'enfant :

	<u>Tumeurs</u>	<u>!</u>	<u>AC</u>
- TONNIS	365	!	0
- PAILLAS et Coll	92	!	0
- LEPINTRE et Coll	248	!	1
- TROUPP	183	!	2
- ZULCH	234	!	1
- HERTZ et ROSENDALL ...	153	!	1

Ainsi dans l'une comme dans l'autre comparaisons faites, on aboutit à une fréquence très basse de l'ordre de 0,5 %.

Nous ne nous arrêterons pas à la détermination de la fréquence des adénomes chromophobes chez l'enfant par rapport aux autres adénomes hypophysaires car la dénomination des différents adénomes est en cours de transformation comme nous l'avons vu, il nous apparaît donc impropre de rapporter les anciennes statistiques. Dans l'ensemble la fréquence des adénomes chromophobes par rapport aux autres adénomes atteint et dépasse chez l'adulte comme chez l'enfant 75 %.

2- INFLUENCE DU SEXE

Toutes les statistiques font état d'un nombre égal d'adénomes chromophobes dans les 2 sexes.

Dans nos 23 observations il y a : 11 garçons
12 filles.

3- L'AGE D'APPARITION

Si l'on tient compte de l'âge au moment des premiers troubles on trouve :

- 1 cas au-dessous de 9 ans peut-être à 2 ans 1/2
- 2 cas à 9 ans ;
- 1 cas à 10 ans ;
- 4 cas à 11 ans ;
- 4 cas à 12 ans ;
- 3 cas à 13 ans ;
- 1 cas à 14 ans ;
- 3 cas à 16 ans.

Dans quatre cas l'âge du début n'a pas été précisé, mais le diagnostic a été respectivement porté à 10, 12, 15 et 18 ans.

Ainsi l'âge d'apparition habituel se situe aux environs de la puberté avec cependant des exceptions puisque nous avons relevé 3 cas de début avant 10 ans, dont un peut-être à 2 ans 1/2.

LES SIGNES DE L'INSUFFISANCE ANTE-HYPOPHYSAIRE ET LEUR DIAGNOSTIC

De même que chez l'adulte, l'insuffisance hypophysaire chez l'enfant au cours des adénomes chromophobes est plus souvent dissociée que globale. Elle peut être aussi complètement latente et mise en évidence par les seules explorations biologiques.

Deux manifestations d'insuffisance ante-hypophysaires dominent largement par leur fréquence :

- l'une est propre à l'enfance : c'est l'insuffisance en hormone de croissance qui se manifeste par un retard de croissance ;

- l'autre est commune à l'adulte et à l'adolescent : c'est l'insuffisance gonadotrope qui se manifeste chez l'adulte par une aménorrhée ou une impuissance accompagnée de régression des caractères sexuels, et chez l'adolescent par un impubérisme.

Toutes les autres manifestations de l'insuffisance hypophysaire sont plus rares ou presque toujours moins apparentes.

Des signes cliniques frustes seront recherchés et des explorations biologiques toujours entreprises qui révéleront, en fait non exceptionnellement, un panhypopituitarisme.

LA SEMIOLOGIE ENDOCRINIENNE

L'INSUFFISANCE SOMATOTROPE

Elle entraîne une insuffisance de la croissance staturale.

Il est classique de dire que ce retard de croissance ne se manifeste pas avant l'âge de 3 ou 4 ans, bien que certains admettent (JOB) qu'il peut se manifester dès le 3ème ou 4ème semestre en cas d'insuffisance ante-hypophysaire idiopathique.

Il existe un cas d'adénome chromophile diagnostiqué à l'âge de 9 ans (Obs. de FRANCOIS et Coll.) et dont le début remontait peut être à l'âge de 2 ans 1/2 : épisode de diabète insipide corrigé par un traitement substitutif. L'âge statural de cet enfant à 9 ans était de 5 ans 9 mois. L'étude de sa croissance montrait qu'il avait grandi de 3cms au cours des 18 mois qui ont précédé l'établissement du diagnostic. Ce cas est le plus jeune que nous ayons rencontré. Il ne permet pas de modifier les notions classiques sur la date d'intervention de la somatohormone dans la croissance.

Au cours des adénomes chromophobes l'arrêt de la croissance peut être brutal ou progressif.

Malheureusement, les différentes observations que nous avons pu étudier ne comportent pas de courbe de croissance qui permette une étude exacte de celle-ci.

Sur les 23 observations étudiées il font état d'un retard de croissance.

C'est donc une manifestation fréquente mais non constante.

Pour parler de nanisme on admet que le retard doit atteindre 8 % de la taille normale soit 2 déviations standard.

Le malade observé dans le service ne peut donc être considéré comme un nain.

Sur les 10 retards de croissance recensés, trois peuvent être considérés comme des nanismes.

On peut comprendre aisément la faiblesse relative de ce chiffre qui est liée à l'âge de début des manifestations tumorales et à la durée de leur évolution. Le caractère acquis de l'affection explique que l'on rencontre en fait peu un tableau semblable à celui du nanisme idiopathique hypophysaire.

Des signes de retard de maturation sont également rapportés à une insuffisance somatotrope : visage arrondi, infantile, avec traits peu marqués, peau fine rapidement ridée, teint pâle ou légèrement jaunâtre réalisant un aspect à la fois vieillot et enfantin. Les pieds et les mains sont volontiers petits. La musculature peu développée contrastant avec un développement excessif de la graisse sous cutanée conférant à l'enfant un aspect potelé.

Le développement intellectuel et moteur est normal mais souvent le caractère reste infantile.

Dans notre observation nous avons retrouvé l'aspect arrondi, pâle et infantile du visage, l'adiposité, le psychisme un peu infantile. Parmi les autres observations il a été noté 5 fois une obésité.

Le retard de maturation du squelette est révélé par les radiographies.

L'âge osseux correspond tantôt à l'âge statural, tantôt est intermédiaire entre l'âge statural et l'âge réel. Les os longs sont un peu grêles avec des corticales amincies, il existe un défaut ou un retard de pneumatisation des sinus.

Dans l'observation du service il n'y avait pas de retard de l'ossification. Un tel retard a été noté (et étudié semble-t-il) 3 fois :

- Observation de FRANCOIS et Coll. 1960 garçon de 9 ans :

- . âge statural : 5 ans 9 mois ;
- . âge osseux : 4 à 5 ans sans signes de dysgénésie épiphysaire.

A noter que l'absence de dysgénésie épiphysaire est habituelle dans les retards de croissance d'origine purement hypophysaire.

- Observation de JUSTIN-BESANCON, L. KLOTZ 1950 :

- . âge réel : 18 ans ;
- . âge statural : 8 - 9 ans ;
- . âge osseux : 8 ans

avec signes de dysgénésie épiphysaire. Cet enfant était un véritable myxoedémateux.

- Observation de WISE BURTON 1955 :

- . garçon de 17 ans ;
- . âge statural : 11 - 12 ans
- . âge osseux : 12 - 14 ans.

LES EPREUVES BIOLOGIQUES

La confirmation biologique est nécessaire au tableau clinique. Elle est malheureusement difficile à obtenir :

Un nombre de tests limités explore la fonction somatotrope, un seul apporte un résultat absolu : c'est le dosage de la somatotrophine.

I/ HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE. Test indirect d'appréciation des fonctions à la fois corticotropes et somatotropes :

- les prélèvements devront être faits jusqu'à la quatrième heure ;

- elle met habituellement en évidence un profil pathologique avec réduction de la flèche et hypoglycémie secondaire, assez profonde et persistante, témoin d'une défaillance du système contrinsulinique.

- les autres épreuves dynamiques de la glycorégulation telle l'épreuve d'hypoglycémie insulinaire sont dans un contexte d'hypopituitarisme, inutile ou dangereuses.

2/ LE DOSAGE DE LA PHOSPHOREMIE

La chute du phosphore sérique a été considérée longtemps comme un stigmate d'hypopituitarisme. La perturbation est en fait fort inconstante :

- YOUNG et HARRIS signalent avoir trouvé un taux de P. bas 38 mg o/oo ;

- GUIOT et MICHAUD ont trouvé sur 18 cas, 17 fois un taux normal et une seule fois une hypophosphorémie franche 25 mg/oo

- NURNBERGER : 5 fois/80.

3/ TEST THERAPEUTIQUE par injection d'une série de STH : augmentant les acides gras non estérifiés du plasma, corrigeant la réponse à l'insuline est en fait une méthode longue et délicate non intéressante pour notre étude.

4/ POUR MEMOIRE :

- a) Test classique du tibia du rat hypophysectomisé ;
- b) Pouvoir de sulfatation du sérum.

5/ LE DOSAGE IMMUNO-ISOTOPIQUE de l'hormone dans le plasma. Est en fait le seul test direct et de valeur.

La mesure à l'état de base est actuellement complétée par des épreuves dynamiques.

Les variations de la STH plasmatique sous hypoglycémie insulinique sont précieuses à connaître ; on sait que l'hypoglycémie est un puissant stimulant de la sécrétion de somathormone.

Cette épreuve nécessite cependant la plus grande prudence quand il y a lieu de suspecter une insuffisance antehypophysaire. Le test à l'arginine intra-veineux, dépourvu de danger doit lui être alors préféré.

Le taux de STH plasmatique semble assez constant dans les différentes phases de l'existence :

- 1,2 m μ /ml : insuffisance complète ;
- 4,5 à 6 m μ /ml : insuffisance partielle.

L'INSUFFISANCE GONADOTROPE

Elle est la plus constante au cours des adénomes chromophobes chez l'adulte :

- NURNBERGER : 76 % chez l'homme
92 % chez la femme
- FÜRST : 55 %

où elle se manifeste par :

- Chez la femme : une aménorrhée sans bouffées de chaleur, accompagnée progressivement d'une régression des caractères sexuels : atrophie de la vulve et du vagin ; régression de la pilosité ; régression mammaire souvent modérée. Elle peut cependant faire défaut et on a pu constater quelques cas de grossesse menée à terme.

- Chez l'homme : elle est plus latente ; l'impuissance inquiète peu le malade, mais l'examen découvre la régression des caractères sexuels : pilosité ; aspect juvénile de la face ; atrophie testiculaire.

- Chez l'enfant : l'insuffisance gonadotrope se manifeste par l'impubérisme. Celui-ci peut être :

1/ Total : absence complète de développement pubertaire des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires. Une pilosité pubienne discrète en triangle peut se développer si la fonction corticotrope est intacte. Avec macroskelie si la sécrétion de STH est suffisante.

2/ Partiel ou hypogonadisme : il peut exister d'emblée ou succéder à une maturation pubertaire partielle.

En dépit d'un certain développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires, il existe une aménorrhée et une impuissance.

Si l'on étudie la fréquence et le type d'insuffisance gonadotrope au cours des adénomes chromophobes chez l'enfant, on est d'abord frappé par la grande fréquence des anomalies de développement sexuel.

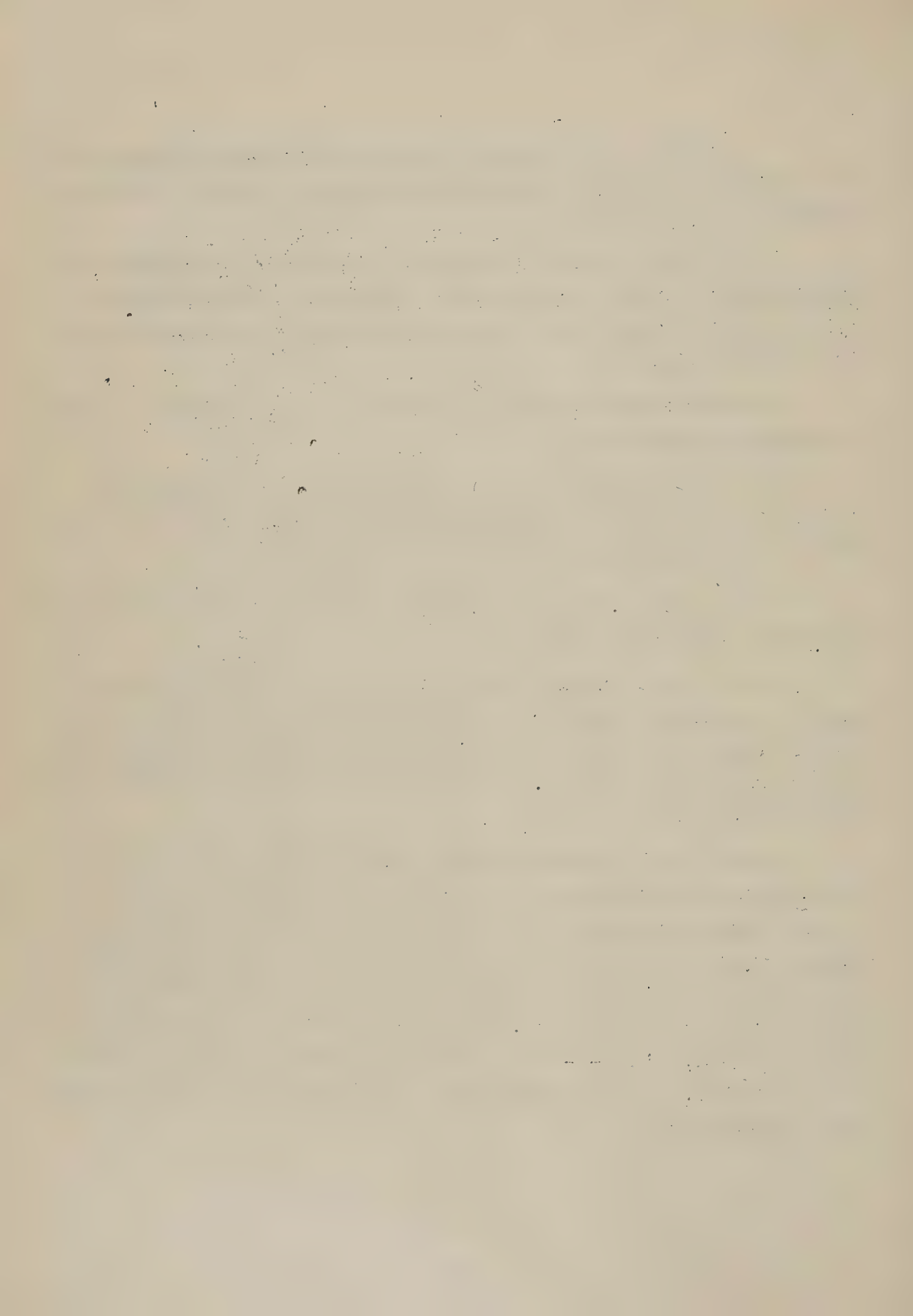
- L'enfant observé dans le service avait un certain retard de maturation sexuelle ;

- Dans les 22 autres cas retrouvés dans la littérature, 13 fois il a été noté un trouble gonadique, donc plus souvent qu'il n'a été observé de trouble de croissance.

En fait plusieurs remarques s'imposent avant d'admettre une telle proportion. En effet :

- Parmi les 9 malades jugés exempts de signes d'hypogonadisme se trouvent deux filles de 11 ans et un garçon de 9 ans. Or à cet âge on ne peut encore apprécier l'activité gonadotrope (aucune exploration biologique n'a d'ailleurs été pratiquée chez les deux filles de 11 ans).

- Parmi les 5 malades restant jugés normaux, il y a deux filles de 12 ans et une de 15 ans, trois garçons de 12, 13 et 14 ans. Nous ne savons pas quels critères ont été choisis pour décider que le développement génital de ces enfants était normal. Nous savons seulement que la fille de 15 ans avait été réglée à 11 ans et l'était irrégulièrement, que le garçon de 13 ans avait des testicules normaux, une verge petite, et une pilosité de type féminin, c'est-à-dire qu'il était en cours de développement pubertaire.



Les variations individuelles de l'âge et de la rapidité de développement pubertaire sont telles qu'il est bien difficile de juger (ce serait bien souvent préjuger) de l'atteinte ou de l'absence d'atteinte de l'activité gonadotrope.

L'insuffisance gonadotrope ne peut être cliniquement affirmée qu'au delà des limites ordinaires de la maturation pubertaire physiologique après 16 ans encore que jusqu'à 20 ans existe une possibilité de retard simple.

Si on analyse le type d'atteinte gonadique, l'étude des 14 cas rencontrés avec atteinte gonadique montre :

- 7 garçons âgés respectivement de : 10, 14, 15, 2 fois 17 et 2 fois 18 ans ;

- 10 ans : syndrome adiposo-génital
- 14 ans : cryptorchidie
pas de pilosité FSH < 5 U
- 15 ans : impubère
- 17 ans : aspect prépubertaire
- 17 ans : notre malade :
testicule gauche de volume normal
" droit hypotrophique
pilosité pubienne P_2 , faciale nulle.
- 18 ans : aucun signe pubertaire FSH < 5 U
- 18 ans : poils pubiens et axillaires rares;

- 7 filles âgées respectivement de : 13, deux fois 15, 16, 17 et 18 ans :

- 13 ans : absence de début de puberté ;
- 15 ans : absence de puberté ;
- 15 ans : absence de puberté ;

- 16 ans : aménorrhée II ;
- 16 ans : aménorrhée I
 pilosité normale
- 17 ans : aménorrhée I
- 18 ans : aménorrhée I.

Il est bien difficile dans tous ces cas de distinguer l'impubérisme total de l'hypogonadisme. En effet, si l'on ne tenait pas compte du facteur âge 10 au moins de ces malades sur 14 seraient à ranger dans le 1er cas.

Mais on ne peut ne pas tenir compte des facteurs naturels individuels de maturation sexuelle. C'est pourquoi nous classerons seulement dans l'impubérisme total les 3 malades âgés de 18 ans. (Les rares poils pubiens et axillaires de l'un pouvant être attribués à une sécrétion corticotrope.)

Il peut être intéressant de noter également que 7 des 14 malades atteints d'une insuffisance gonadotrope avaient également un trouble de croissance, 3 des malades ayant un trouble de croissance avaient un développement gonadique jugé normal.

Ces 2 atteintes quoique souvent associées peuvent donc aussi bien être dissociées. Notons enfin un cas de passage avec la forme de l'adulte puisque chez une enfant de 16 ans une aménorrhée secondaire donc une régression des caractères sexuels.

LES EPREUVES BIOLOGIQUES

1/ Dosage des hormones gonadiques :

- oestrogènes (chez la femme
- prégnañdiol (
- 17 céto stéroïdes chez l'homme avec freinage par la dexaméthasone de la sécrétion surrénalienne.

Ces dosages se font dans les urines recueillies de 24 heures.

2/ Pour étudier l'âge hypophyso gonadique, il faut pratiquer le dosage avant et après une injection de gonado stimuline ce qui réalise un test dynamique de stimulation.

On peut employer soit des stimulines d'origine chorio-nique ou HCG à action corticotrope dominante, soit des stimulines extraites d'urines de femmes ménopausées HMG à action folliculo-stimulante dominante. On emploie habituellement 5 à 10.000 unités par voie I.M. trois jours consécutifs.

Il faut savoir cependant, et ceci est d'autant plus important chez l'enfant, que des gonades immatures peuvent ne pas répondre à la stimulation ou répondre très lentement quelque soit la cause de l'immaturité : insuffisance hypophysaire aussi bien que retard simple ou insuffisance primaire des gonades.

3/ Le dosage direct des hormones hypophysaires est donc l'examen le plus utile.

- Dosage des FSH urinaires : L'action FSH est appréciée par l'augmentation de poids de l'utérus de souris impubères. Les chiffres normaux de l'adulte sont compris entre 5 et 25 U. Ils s'élèvent largement après la ménopause. Effondrés au-dessous de

5 U ils confirment l'insuffisance gonadotrope. Avant la puberté ils sont normalement inférieurs à 5 U.

- Dosage de l'activité lutéotrope :

Il existe un dosage biologique, le plus courant, et un dosage radio-immunologique de l'activité plasmatique.

Ce dosage est plus spécifique et a plus de valeur, il est encore peu employé.

L'INSUFFISANCE THYROTROPE

Elle est presque toujours discrète.

Même chez l'adulte l'insuffisance thyrotrope d'origine tumorale hypophysaire se manifeste par des signes peu frappants que l'interrogatoire et l'examen devront rechercher soigneusement :

- frilosité et constipation sont les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés : 24 % des cas dans la série de FURST. Cette fréquence était déjà signalée par OBERDISSE en 1957, NURNBERGER et KOREY en 1953 ;

- l'asthénie et la faiblesse d'idéation sont également souvent signalées : 26 % des cas chez FRUST. Mais l'asthénie physique et psychique appartient aussi bien à l'insuffisance corticotrope ;

- pâleur et anémie sont également signalées ;

- mais la peau est fine et il n'y a pas de myxoedème.

LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Leur nécessité est absolue pour affirmer une insuffisance thyrotrope.

Leurs résultats sont cependant souvent à la limite de la normale, et nous verrons que leur interprétation au cours des adénomes chromophobes est difficile et a donné lieu à des suppositions pathogéniques.

I/ Tests explorants l'utilisation tissulaire des hormones thyroïdiennes :

1- Hypercholestérolémie

C'est le signe le plus inconstant. Son absence est donc sans valeur.

2- Le métabolisme de base

Il est considéré comme ininterprétable chez l'enfant, mais l'âge relativement avancé au cours des adénomes chromophobes autorise à pratiquer cet examen.

Chez l'adulte son abaissement au cours des adénomes chromophobes a été fréquemment constaté :

- constamment pour DAVIDOFF et FEIRING ;
- 135 fois sur 180 pour BAKAY dont 29 au-dessous de - 20 % ;
- 13 fois au-dessous de - 15 % pour 70 cas normaux chez FÜRST.

3- Le réflexogramme achilléen

Il fait actuellement partie des meilleurs tests de la fonction thyroïdienne et sa réalisation est très facile.

L'allongement du temps de réponse signe l'insuffisance thyroïdienne.

A notre connaissance ce test n'a pas été utilisé dans l'exploration des adénomes chromophobes.

4- Signes osseux :

Le retard à l'ossification avec dysgénésie épiphysaire est ici un signe spécifique. Le retard osseux a été noté 2 fois : une fois avec dysgénésie : il s'agissait d'une insuffisance thyroïdienne franche.

II/ Tests explorants le degré de l'hormonémie :

. Chimiques :

1/ Le PBI :

C'est la fraction organique liée aux protéines de l'iode circulant dont la majeure partie est formée par le T_4 et des traces de T_3 . Il est compris chez le sujet normal entre 4 et 8 microgrammes/100 ml de plasma.

Dans certains cas cependant le PBI ne reflète plus la sécrétion hormonale :

- présence de composés iodés d'origine exogène (médications, produits radiologiques de contraste) ;
- présence de composés iodés organiques endogènes dépourvus d'action hormonale (iodotyrosines en particulier).

2/ Le BEI :

L'iode extrait au butanol (compris entre 3 et 7 microgrammes/100 ml) ne dose pas les iodotyrosines.

. Isotopiques

1/ PBI I3I

La radio activité de l'iode protéique est rapportée en pourcentage de la radio activité administrée. Elle est normalement de 0,05/1 de plasma.

2/ L'index de conversion

La radio activité de l'iode protéique du plasma est rapportée en pourcentage de la radio activité plasmatique totale. Elle est de 15 à 35 % chez le sujet euthyroïdien.

3/ Le rapport H/P, rapport de la radio activité des hématies sur celle du plasma.

Il est d'autant plus élevé que la fraction iodée organique qui ne diffuse pas dans les hématies, est faible. Il est de 0,50 dans l'euthyroïdie et élevé chez l'hypothyroïdien.

4/ Séparation sur résines échangeuses d'ion (méthode de BLANQUET et MEYNIEL). Elle aboutit à 3 fractions :

a) iodures (70 % de l'iode radio-actif)

b) iodoprotéines sans activité hormonale (moins de 5 %)

c) iodoprotéines hormonales (environ 30 %). Elle permet ainsi une détermination quantitative des composés iodés organiques.

5/ Test de transfert globulaire in vitro de la T_3 radio active. Test de HAMOLSKI.

Il apprécie la saturation des protéines vectrices circulantes.

Ce test a deux avantages : absence de radio activité in vivo et validité conservée en cas de saturation iodée.

III/ Tests explorants l'activité fonctionnelle de la thyroïde :

1/ Fixation thyroïdienne de l'iode radio actif.

Les valeurs normales de captation de 30 % à la 6ème heure et 40 % à la 24ème heure sont sujettes à une grande marge de variations physiologiques de l'ordre de 15 à 20 %. Dans certains cas des mesures plus précoces sont utiles.

2/ Les tests dynamiques :

a) Le test de freination de WERNER est sans intérêt ici.

b) Le test de stimulation de QUERIDO est au contraire très intéressant puisqu'il explore la valeur de l'axe hypophyso-thyroïdien.

Mesure de la fixation avant et après administration de 10 UI de TSH par jour pendant trois jours consécutifs (ou 100 U commerciales de TSH pendant 5 jours consécutifs) ; l'augmentation de la fixation dans ces conditions signe l'insuffisance thyrotrope.

L'épreuve à la TSH peut également porter sur l'iode protéique dosé chimiquement.

c) Test au thiocyanate

Ce corps a la propriété de chasser du corps thyroïde les iodures non encore organifiés. Administré au sujet au plateau de la fixation d'iode ^{131} il provoque, à l'état normal une chute faible de la radio-activité. Un défaut d'organisation des iodures se traduit par une chute supérieure à 25-30 %.

3/ La cartographie est évidemment normale en cas d'insuffisance thyrotrope.

IV/ Un test tend à apprécier les réserves hypophysaires en TSH.

C'est le test à l'athyromazole (commercialisé sous le nom de néomercazole).

Cet antithyrodien de synthèse abaisse l'iodémie hormonale.

Il est administré à raison de 50 mg quotidiens, cinq jours consécutifs.

La fixation d'iode I3I mesurée la veille de l'épreuve est également jugée trente six heures après la dernière prise du produit ; l'intégrité de la fonction thyroïdienne s'exprime par une surdénivellation assez nette de la fixation.

V/ Dosage de l'hormone thyrotrope

Représente le recours ultime.

Les méthodes biologiques sont actuellement plus souvent utilisées que les techniques radio-immunologiques dont la sensibilité est faible.

Interprétation des résultats

Théoriquement le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne ne secondaire, en partant des données précédentes et en l'absence de dosage de la TSH devrait être des plus faciles, reflétant l'insuffisance stimulinique à chacun des différents niveaux de son activité :

- diminution du trappage de l'iode traduite par une diminution de la captation d'iode I31 ;
- diminution des vitesses de synthèses et de livraison hormonale traduite par une diminution de l'indice hormonal et de l'index de conversion ;
- le résultat final étant la diminution des hormones circulantes traduites par la diminution du taux de PBI et du BEI.
- et l'origine hypophysaire du trouble étant prouvée par la normalisation des différents tests sous l'influence de la TSH.

En fait les résultats enregistrés sont parfois loin de correspondre à ces données schématiques :

- JEFFERIES rapporte des cas de myxoedème hypophysaire où la fixation de l'iode et le PBI sont normaux.

- MICHARD étudiant le métabolisme de l'iode radio-actif dans 17 cas d'adénome chromophile de l'adulte, apporte les résultats suivants :

- fixation basse, inférieure à 15 % dans 4 cas seulement ;
- fixation normale dans 10 cas ;
- fixation supérieure à la normale dans 3 cas.

Le manque de corrélation entre les signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie est signalé également par NURNBERGER et KOREY en 53, OBERDISSE en 57.

Des cas de fixation d'iode ^{131} élevée avec PBI voisin de la normale au cours d'un tableau d'hypothyroïdie est noté dans une étude récente portant sur 131 cas d'adénome chromophile par E. FURST.

Dans l'observation de FRANCOIS et Coll. (enfant de 9 ans) ce fait a été bien étudié :

- l'enfant qui présentait des signes cliniques nets d'hypothyroïdie, eut à plusieurs reprises une fixation thyroïdienne normale ou augmentée, alors que son PBI était dans les limites inférieures de la normale. Mais cette fraction protéique iodée était insoluble dans le butanol et la chromatographie des protéines iodées révéla l'absence d'iodothyrosine et la présence de traces seulement de thyroxine. Après 4 jours de TSH, la fixation du radio iode et le PBI augmenterait, mais surtout la presque totalité de l'iode protéique fût trouvée cette fois soluble

dans le butanol et la chromatographie montrait la présence exclusive d'iodures et de thyroxine.

JEFFERIES le premier vient apporter à ces faits une ébauche d'explication : il montre que tout se passe comme si dans une insuffisance fruste en TSH les premières fonctions touchées étaient les plus différenciées, c'est-à-dire celle des ultimes synthèses. La thyroïde resterait capable de fixer l'iode mais, incapable de réaliser des produits hormonaux, utiliserait cet iode à des synthèses moins spécifiques dont la présence en quantité importante dans le sérum pourrait expliquer un taux apparemment normal de PBI.

Pour MORNEIX, PEYRIN et BERGER, l'anomalie est beaucoup mieux explicable par le fait que le TSH réglerait seulement les dernières étapes de la synthèse de la thyroxine. L'absence de synthèse spécifique dans l'insuffisance au TSH commune, rendrait compte de l'accumulation intra-thyroïdienne d'iode non hormonal et par là même le refus de captation d'iode exogène. Parfois cependant, il existerait une anomalie de synthèse permettant la fuite dans le plasma d'iodo-protéines sans d'activité hormonale, mais capables de maintenir à la fois un taux de PBI normal et une déplétion iodée thyroïdienne suffisante pour amener une avidité pour l'iode à peu près normale.

Notre matériel d'étude est beaucoup trop hétérogène pour que l'on puisse se permettre d'en tirer des conclusions relatives à la fréquence de l'insuffisance thyroïdienne au cours des adénomes chromophobes de l'enfant.

Il semble que l'on puisse retenir :

- 6 insuffisances thyroïdiennes certaines ;
- 2 insuffisances thyroïdiennes possibles abaissement MB ;
- 5 fonctionnements normaux sur 13 cas étudiés ;
- notre malade n'a pas été exploré avant l'intervention.

En post-opératoire il existait une insuffisance thyrotrope certaine.

L'INSUFFISANCE CORTICOTROPE

Son expression clinique est souvent discrète et la symptomatologie est assez peu spécifique :

- Asthénie physique et génitale avec ralentissement de l'activité :

Fréquence signalée par JEFFERSON, GUIOT et MICHARD.
26 % chez FURST :

- hypotension : BAKAY 29,4 % (entre 8 et 12)
MOGENSEN 20 % (<11)

- diminution de la pilosité sexuelle.

FURST chez 13 sur 40 femmes

29 sur 70 hommes ne se rasaient qu'une fois par semaine.

- il n'a pas été noté de pigmentation, ni troubles digestifs 39 % des malades de FURST (série de 131) ont été jugés insuffisants corticotropes :

Chez l'enfant l'insuffisance corticotrope est peu apparente quant aux manifestations cliniques :

- malaises hypoglycémiques ;

- opsiurie avec oligodipsie et oligurie ;

- défaut de développement de la pilosité pubienne après la puberté.

En revanche un tableau de grande insuffisance surrénale aiguë est possible et inopinée à l'occasion d'un traumatisme, d'une infection, d'une intervention chirurgicale : c'est alors un tableau très grave de coma avec collapsus.

Dans le cadre des adénomes chromophobes de tels tableaux ont surtout été observés dans les suites opératoires si un traitement préventif par les corticoïdes extrêmement précis n'avait pas été entrepris. Nous avons relevé dans les observations d'adénome chromophobe chez l'enfant ;

- un cas d'insuffisance surrénale aiguë reconnue et corrigée (observation J. BESANCON-KLOTZ) ;

- deux cas de mortalité mal élucidée : l'une dans les suites opératoires (LISS et JAMPEL 1957), l'autre retardée avec coma hypoglycémique (KEARNS 1954) qui pouvaient être dues à une insuffisance surrénale aiguë.

Le malade observé dans le service ne présentait aucun signe clinique d'insuffisance corticotrope, les dosages hormonaux ont révélé des chiffres dans les limites de la normale pour l'âge.

LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Elles sont là encore indispensables pour affirmer le diagnostic.

De nombreux examens explorent la fonction cortico-surrénale, certains explorent plus particulièrement la fonction corticotrope.

I/ LES DONNEES HUMORALES

1- La glycorégulation :

a) La glycémie à jeun :

Elle est le plus souvent normale ou modérément abaissée.

Dans les observations d'adénome chromophile de l'enfant que nous avons relevées, la glycémie a été notée 6 fois ; elle était normale : chiffre le plus bas 0,77 g/l. Mais il est à noter un décès au cours d'un coma hypoglycémique.

Assez curieusement chez l'adulte, on a noté plusieurs cas de diabète au cours des adénomes chromophobes :

- 1 cas sur 90 chez BAKAY ayant guéri après hypophysectomie ;

- 4 cas chez NURNBERGER et KOREY équilibrés par le régime et insuline.

b) Courbe d'hyperglycémie provoquée pratiquée habituellement par voie orale, elle met habituellement en évidence un profil pathologique avec réduction de la flèche et hypoglycémie secondaire, assez profonde et persistante, témoin d'une défaillance du système contrainsulinique.

Les résultats sont en fait décevants au cours des adénomes chromophobes puisque NURNBERGER et KOREY trouvent sur 80 courbes pratiquées chez l'adulte :

- 17 fois une courbe plate (21 %) ;
 - 42 fois une courbe normale (52 %) ;
 - 19 fois une courbe de type para-diabétique (24 %)
- 2 courbes seulement sur les 23 enfants :
- notre malade : normale
 - GUIOT : courbe un peu plate.

c) Nous préférons ne pas parler de l'épreuve d'hypoglycémie insulinique en raison des dangers qu'elle présente et qui la font rejeter par la plupart des auteurs.

2/ LES TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES

a) Le test à l'eau :

(Il renseigne aussi mais à un moindre degré sur la fonction thyroïdienne).

La technique de DECOURT est la plus simple : ingestion en 30 minutes de 10 à 15 cc d'eau pure par kilo de poids, avec recueils fractionnés dans les 4 heures qui suivent et appréciation de leur volume et densité. Un sujet normal excrète les 2/3 de la charge avec abaissement des densités au-dessous de 1010.

L'insuffisance cortico-surrénale se traduit par un retard à l'élimination de l'eau qui ne dépasse pas 1/3 des ingestions avec une densité qui reste élevée et une clearance de l'eau libre négative.

Le retard du transit hydrique est corrigé par les glycocorticoïdes administrés les jours où les heures précédant le test par voie orale ou parentérale.

Il est des éventualités de supercorrection par les glycocorticoïdes avec installation d'un diabète insipide : elles correspondent à l'association d'une atteinte post-hypophysaire.

Inversement, notre observation a montré la correction d'un syndrome polyuro-polydypsique post-opératoire par une insuffisance ante-hypophysaire surajoutée, ce qui était déjà apparu dans l'observation de FRANCOIS et Coll. : à noter que dans cette observation le syndrome polyuro-polydypsique comme l'opsiurie secondaire étaient dûs en propre à l'adénome chromophile car apparus avant tout acte thérapeutique.

b) Les altérations ioniques :

On pourrait s'attendre à n'en trouver aucune puisque l'équilibre ionique est régit par les minéralo-corticoïdes dont la sécrétion est sous la dépendance du système rénine-angiotensine, indépendant de l'ante-hypophyse.

En fait, l'hyponatrémie apparaît plus fréquente qu'il n'a été dit au cours des insuffisances ante-hypophysaires. Elle est modérée mais susceptible de s'accroître lors d'un stress, d'un traitement diurétique intempestif, d'une opothérapie thyroïdienne isolée.

Il existe une hypochlorémie sans hyperkaliémie, avec azotémie généralement basse. Tous ces caractères sont ceux d'une hyponatrémie de dilution. Son mécanisme reste très discuté. Il ne semble pas imputable à un déficit absolu en minéralo-corticoïdes comme en témoigne la conservation de l'aldostéronurie basale.

Il a cependant été mis en évidence récemment un dysfonctionnement du système rénine-angiotensine au cours de certains hypopituitarismes marqués par une diminution de l'expansion de l'aldostérone-sécrétion sous privation sodée.

D'autre part, l'insuffisance glycoocorticoïde pourrait intervenir dans la mise en jeu de l'hormone anti-diurétique en abaissant le seuil des osmorécepteurs.

Il n'a pas été signalé de troubles électrolytiques dans les observations que nous avons étudiées dans la période pré-opératoire.

II/ ETUDE STATIQUE ET DYNAMIQUE DE L'AXE HYPOPHYSO-SURRENALIEN.

1/ Mesure des éliminations urinaires des 24 heures des 17 hydroxycorticoïdes (méthode de PORTER et SILBER) et des 17 ceto-stéroïdes (méthode de ZIMMERMAN).

Leur taux est normalement bas chez l'enfant.

Chiffres normaux donnés par WILKINS chez l'homme :

- 17 OH - 3,3 à 9,3 mg/24 heures avec une moyenne à 5,3 chez l'enfant de 0,25 à 2,5 mg/24 h
- 17 CO 8 à 22 mg/24 heures avec une moyenne de 14 dont 9 pour la cortico-surrénale chez l'enfant 3 mg en moyenne avec de grandes variations suivant l'âge.

Chez la femme :

- 17 OH - identique
- 17 CO 5 à 14 mg/24 heures moyenne de 9 entièrement de provenance cortico-surrénale.

2/ Cortisolémie : 16 γ /100 ml chez l'enfant.

Chez l'enfant impubère pas de variation avec le sexe.

3/ Test de THORN :

Cette épreuve s'effectue par voie intra-veineuse : perfusion de 75 UI d'A.C.T.H. en huit heures avec dosage hormonal le jour même et le lendemain, ou par voie intra-musculaire (12° UI réparties en 2 injections à 12 heures d'intervalle avec la même chronologie des dosages.

Il a été plus récemment proposé le test au synacthène qui est un produit de synthèse proche de la molécule d'A.C.T.H. et qui possède les mêmes propriétés stimulatrices. Injecté par voie intra-musculaire il élève de 50 à 100 % la cortisolémie en l'espace de 30 à 60 minutes.

Cette épreuve qui évite tout accident d'intolérance est utilisable à titre ambulatoire.

Une élévation spectaculaire de l'hormonémie est la preuve d'une insuffisance stimulinique.

A noter qu'il convient parfois de prolonger les stimulations pour obtenir un résultat positif.

III/ EPREUVE TENDANT A APPRECIER LES RESERVES HYPOPHYSAIRES EN A.C.T.H. : LE TEST A LA METOPYRONE.

La metopyrone (SU. 4885) inhibe électivement la 11 B hydroxylase et bloque ainsi la chaîne de synthèse des glyco-corticoïdes entre le composé "S" dosé par le PORTER et SILBER et le cortisol. La chute de la cortisolémie ainsi produite entraîne une augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H. et une élévation des métabolites dosés par PORTER et SILBER.

Ce produit est administré le plus souvent par voie buccale avec mesure des 17 OH les 48 heures suivantes.

L'intégrité de la fonction corticotrope se traduit par une élévation notable de l'élimination des 17 OH.

C'est donc un test très important. En cas d'insuffisance corticotrope il montre une inertie de l'élimination des 17 OHCS. La réponse doit se juger non sur un pourcentage d'élévation, mais sur un écart absolu des excrétions et ceci d'autant plus strictement que les taux sont bas.

IV/ LE DOSAGE DE L'A.C.T.H.

Le dosage plasmatique est réalisable biologiquement, ainsi que pour la méthode radio immunologique.

Mais cette dernière se heurte à de nombreuses difficultés techniques.

V/ Un test récent est destiné à différencier l'hypopituitarisme organique de l'hypopituitarisme fonctionnel d'origine hypothalamique par déficit en C.R.F. Test à la post hypophyse de DECOURT et B. WEILL. Actuellement modifié en test à la lysine vaso-pressive : cette substance contiendrait à titre de "souillure" du C.R.F.

On juge donc la dénivellation de la cortisolémie voire du taux plasmatique d'A.C.T.H. après une injection de 10 unités de LVP par voie I.M.

Une épreuve négative serait en faveur de l'organocité de l'hypopituitarisme.

VI/ RESULTATS AU COURS DES ADENOMES CHROMOPHOBES

Malheureusement toutes ces méthodes d'exploration ont jusqu'à présent été rarement employées au cours des adénomes chromophobes.

Seuls les dosages des stéroïdes urinaires avec parfois stimulation par l'A.C.T.H. ont été pratiqués dans quelques cas.

GUIOT et MICHARD :

Etude des 17 OH dans 18 cas :

- 10 fois franchement bas soit 55 % ;
- 4 fois modérément diminués ;
- 3 fois normaux ;
- 1 fois augmentés.

Le test à l'A.C.T.H. s'est montré discordant pratiqué 12 fois :

- 4 fois réponse : normale ;
- 7 fois réponse : faible ;
- 1 fois absence totale de réponse.

Ceci n'est pas vraiment fait pour nous étonner car dans les déficits ante-hypophysaires dissociés, ce qui est souvent le cas au cours des adénomes chromophobes, le diagnostic biologique est souvent ardu, le test à l'A.C.T.H. en particulier peut rester négatif malgré une incitation prolongée. La réponse négative au test à la métopyrone perd naturellement dans ce cas toute valeur localisatrice. Seul le dosage direct de l'A.C.T.H. permettrait de conclure.

Dans nos observations d'enfants le dosage des stéroïdes urinaires a été pratiqué 8 fois, les résultats ont été :

- trois fois à la limite inférieure de la normale ;
- cinq fois normaux.

L'épreuve à l'A.C.T.H. a été pratiquée deux fois (observation de FRANCOIS et Coll.) et DAVID, B. WEIL et a montré une réponse normale de la corticosurrénale.

Par ailleurs, seule l'observation de FRANCOIS et Coll. fait état de manifestations d'insuffisance cortico-surrénale avant toute intervention : correction d'un diabète insipide antérieur.

Les autres épreuves biologiques n'ont pas été pratiquées.

En post-opératoire, notre malade a pu être exploré plus complètement. Cette exploration a révélé des chiffres initiaux d'élimination stéroïdiennes nettement plus bas qu'au-paravant (deux fois plus bas) avec une réponse à l'A.C.T.H. satisfaisante et une réponse insuffisante à la métopyrone, affirmant ainsi l'insuffisance corticotrope post-opératoire.

LES AUTRES SIGNES ENDOCRINIENS

Ils sont au nombre de deux :

- la pâleur qui relève d'une insuffisance antehypophysaire mais par un mécanisme complexe ;
- le syndrome polyuro-polydypsi que relève d'une étiologie post-hypophysaire.

- La pâleur :

Elle semble d'ôe à la fois à :

- a) Un déficit en hormone melano-stimulante
- b) Une anémie vraie : en règle modérée normochrome et microcytaire, qui s'accompagne volontiers d'une leuconeutropénie avec augmentation relative des lymphocytes et d'une éosinophilie.

Plusieurs facteurs semblent intervenir dans la constitution de cette anémie, aussi bien l'insuffisance thyroïdienne que l'insuffisance surrénale et l'insuffisance en gonadostimulines qu'un déficit en facteur propre antehypophysaire ou facteur erythropoïétique d'EVANS.

Dans nos observations nous avons trois anémies au-dessous de 4.000.000 G.R. dont une avec éosinophilie.

- Syndrome polyuro-polydypsique

La proximité du lobe postérieur de l'hypophyse rend compte de la possibilité de survenue d'un diabète insipide. Cette éventualité est cependant rare.

- FÜRST en signale trois cas dans sa série de 131 cas chez l'adulte :

. Une fois le syndrome polyuro-polydypsique a été transitoire et a disparu 2 mois avant qu'on ait été amené à faire le diagnostic, après avoir duré pendant 6 mois ;

. Deux fois il s'agissait de femmes enceintes qui ont présenté un syndrome polyuro-polydypsique pendant les derniers mois de leur grossesse.

- Dans nos observations d'enfants, nous avons observé une proportion relativement plus forte de syndromes polyuro-polydypsiques spontanés : 2 cas sur 23. (1 cas en post-opératoire où il a été transitoire, notre malade) ;

- Notons que le malade de FRANCOIS et Coll. a présenté un syndrome polyuro-polydypsique transitoire à l'âge de 2 ans 1/2 alors que les autres signes de sa maladie se sont constitué beaucoup plus tard et que le diagnostic a été porté à l'âge de 9 ans. Le syndrome polyuro-polydypsique a cependant été rattaché par ces auteurs à l'adénome chromophile.

SEMILOGIE TUMORALE

LA SEMIOLOGIE OCULAIRE

Elle constitue l'essentiel des manifestations tumorales.

Cependant, si la fréquence des troubles oculaires est grande, ceux-ci ne conduisent pas pour autant à un diagnostic rapide.

Pourtant l'évolution spontanée vers la cécité complète, rend compte de l'importance d'un traitement entrepris avant que les troubles oculaires n'aient eu le temps d'évoluer.

FREQUENCE

Les signes oculaires sont les plus fréquents de tous les signes rencontrés au cours des A.C.

Dans les différentes statistiques de l'adulte on les retrouve dans 80 à 90 % des cas :

- YOUNGSHAND	80 %
- NURNBERGER et KOREY	86 %
- BAKAY	90 %
- DAVIDOFF et FEIRING	96 %
- WISE	97 %
- FURST	89 %
- SHELIN	96,5 %

Dans les observations d'enfant que nous avons recueillies, les troubles oculaires étaient présents 19 fois sur 23, soit : 82,6 %.

Les troubles oculaires constituent fréquemment les premiers signes de l'A.C., il n'est pas du tout obligatoire qu'ils soient précédés par les signes endocriniens.

Dans la série de FÜRST, 54 malades sur 131 ont débuté leur maladie par des troubles oculaires, contre 54 par des troubles endocriniens (chez 24 il s'agissait d'un trouble oculaire isolé). Chez l'enfant les troubles oculaires ont constitué la symptomatologie initiale dans 6 cas sur 23.

Ce sont les signes oculaires qui constituent le plus souvent la symptomatologie d'appel :

- YOUNGUSHBAND : 58 % des malades consultent pour des troubles de la vue ;

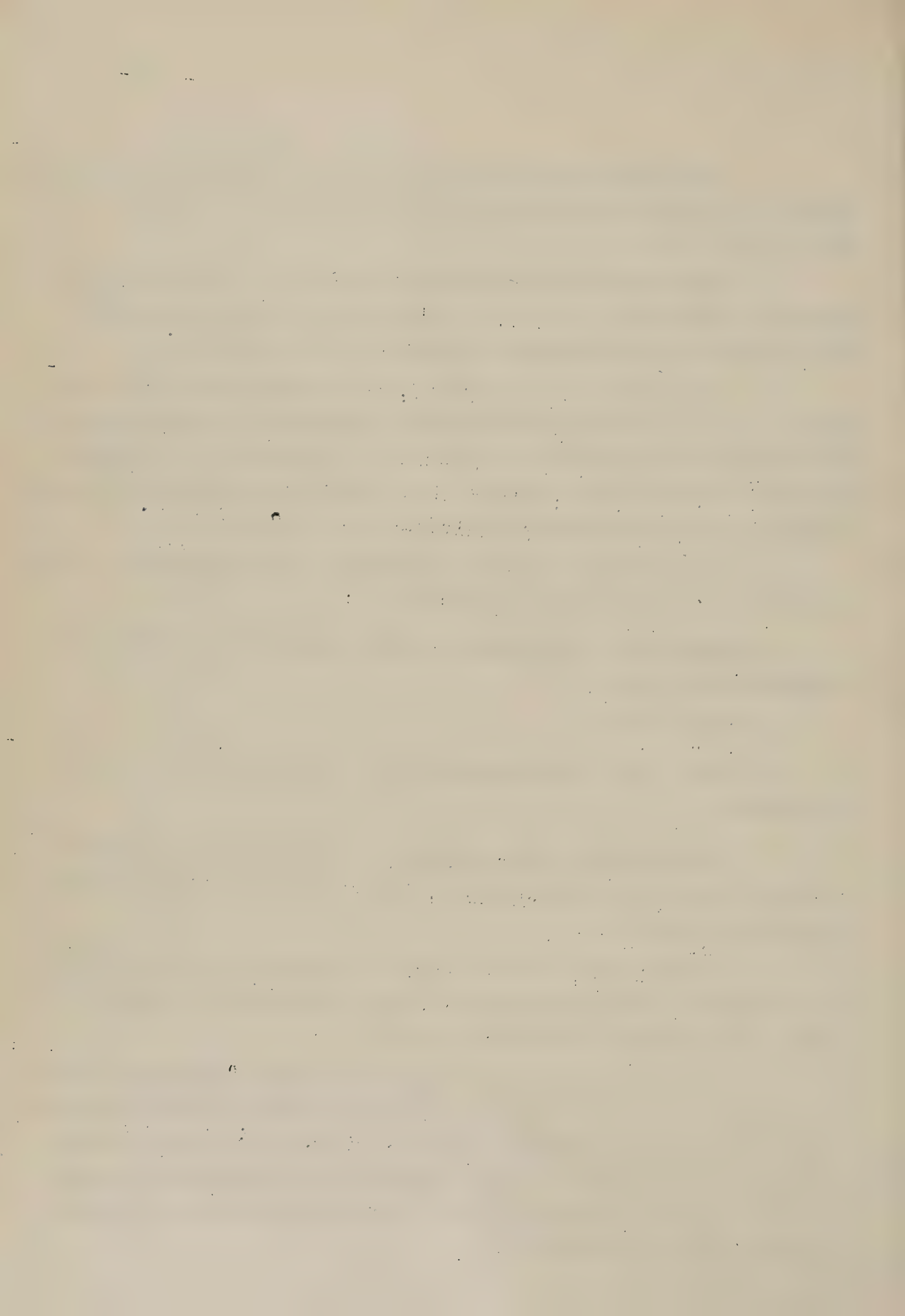
- RAND : 76 % ;

- FÜRST : 70 % des malades consultent d'abord un ophtalmologiste.

Cependant, même lorsque le malade vient consulter pour des troubles oculaires, le diagnostic étiologique n'est pas porté aussitôt.

FÜRST note que chez les 54 malades de sa série dont le 1er signe a été oculaire, ce signe existait en moyenne depuis 3 ans (entre 3 mois et 24 ans).

Dans 2 cas la symptomatologie était atypique : l'un des malades avait une diplopie passagère avec nausées et céphalées avec scotome homonyme. L'autre, avait un déficit visuel unilatéral depuis 24 ans avec céphalée et impuissance depuis 10-15 ans avant de songer à voir son médecin pour une baisse bilatérale de la vision.



Il est utile de noter pourtant que certains troubles oculaires atypiques sur le plan ophtalmologique pourraient conduire au diagnostic si on se donnait la peine de rechercher d'autres signes de l'adénome souvent présents.

I/ LES TROUBLES DE L'ACUITE VISUELLE

La baisse de l'acuité visuelle n'a rien de caractéristique, mais c'est elle qui amène le malade à consulter.

En effet, l'atteinte de la vision latérale, si évocatrice d'une manifestation tumorale et quoique précédant l'atteinte maculaire, ne gêne habituellement pas le malade.

Dans nos observations d'enfants elle fût trouvée :

- 5 fois normale ;
- 11 fois diminuée bilatéralement ;
- 3 fois diminuée unilatéralement ou avec prédominance nette d'un côté ;
- 4 fois non précisée.

Chez l'adulte, BAKAY la trouve :

- | | |
|----------------------------------|---------|
| - normale | 4,3 % |
| - diminuée bilatéralement | 68,5 % |
| - diminuée unilatéralement | 27,2 %. |

II/ LES ANOMALIES DU CHAMP VISUEL

Leur recherche constitue l'essentiel de l'examen ophtalmologique au cours des A.C.

Elle se fait grâce aux méthodes de campimétrie, périmètre de MAGITOT ou de GOLDMANN, qui permettent l'étude précise de la périphérie du champ visuel et de toute la surface, comprise à l'intérieur de ce périmètre et notamment de la région

para-centrale. L'emploi de tests fins, utilisant des spots lumineux d'intensité et de coloration variables, permet de sensibiliser au maximum la méthode et de révéler parfois un trouble d'hémi-achromatopsie qui peut constituer un premier stade du trouble.

1) L'hémianopsie bitemporale

C'est le trouble le plus classique et le plus fréquemment rencontré, qui traduit l'atteinte médiane de la portion antérieure de la paroi inférieure du chiasma du fait de la pression exercée par un adénome, le plus souvent encore intrasellaire.

Elle débute généralement au niveau du quadrant temporal supérieur et reste en règle asymétrique et irrégulière :

- 9 observations d'enfants sur 23, font état d'une hémianopsie bitemporale ;

- cependant que 3 fois sur 23, la nature du trouble visuel n'a pas été précisée.

2) Les autres atteintes sont plus rares

a) La cécité bilatérale

Représente l'évolution ultime de l'hémi-anopsie bitemporale avec atteinte maculaire.

Nous avons 1 cas de cécité complète et 1 cas de cécité presque totale parmi nos 23 observations.

b) La cécité unilatérale

Par atteinte isolée d'un des nerfs optiques. Dans nos observations, elle est plutôt le témoin de l'évolution asymétrique de l'hémianopsie latérale homonyme.

Nous avons en effet trouvé 3 cas de cécité d'un oeil accompagné d'une héli-anopsie temporale de l'autre.

c) Héli-anopsie latérale homonyme :

Par atteinte isolée d'une bandelette optique.

Nous ne l'avons pas rencontrée chez l'enfant.

Ces 2 dernières anomalies étant dues à des positions atypiques du chiasma très antérieur ou très postérieur, avec latéralisation de l'adénome.

Aspect du C.V. dans différentes statistiques.

	(HENDERSON CUSHING)	(NURMBERGER KOREY)	BAKAY	FÜRST
Normal	2 %	4 %	3,8 %	1,6 %
Hémianopsie Bitemporale	65 %	57 %	63 %	60,9 %
Hémianopsie lat.homonyme	10 %	3 %	3 %	11,9 %
Cécité d'1 oeil déficit temporal de l'autre	10 %	19 %	15%	
Déficit temporal unilatéral	3 %	3 %	9,4 %	
Hémianopsie Bitemp + défauts nasaux				14,4 %
Cécité complète				4,5 %
Nombre de cas	260	117	232	69

III/ LES ANOMALIES DU FOND D'OEIL

1) L'atrophie optique primitive

Elle se traduit par une décoloration progressive de la papille qui prend d'abord une teinte jaunâtre, puis cireuse, avec tardivement apparition d'une excavation papillaire.

L'atrophie optique signe non l'importance, mais l'ancienneté de l'atteinte.

Elle peut n'être pas totale et ne porter que sur un secteur papillaire, généralement temporal.

La fréquence de l'atrophie optique bien qu'inférieure à l'atteinte du C.V. reste grande.

- F.O. normal	BAKAY	27,6	%
	DAVIDOFF	16	%
atrophie unilatérale			
	BAKAY	21	%
	DAVIDOFF	18	%
atrophie bilatérale			
	BAKAY	51,4	%
	DAVIDOFF	66	%

Nous l'avons rencontré 5 fois sur 23 :

- 2 fois unilatérale ;
- 3 fois non précisée.

Il n'y a pas de parallélisme stricte entre les données du F.O. d'une part, et celles du champ visuel et de l'acuité visuelle d'autre part.

2) L'oedème papillaire

Il est très rare, témoin d'une H.I.C.

Il n'est retrouvé qu'une fois sur 93 par DAVIDOFF et FEIRING.

Il n'a jamais été signalé dans nos observations.

IV/ LES AUTRES SIGNES VISUELS

1) L'aréflexie papillaire est dans le cas présent secondaire à l'amaurose et n'a pas de valeur en elle-même.

2) Les paralysies oculo-motrices;

Elles sont rares (8 fois sur 109, DAVIDOFF et FEIRING).

Le moteur oculaire commun serait 2 fois plus souvent touché que les autres et son atteinte plus souvent partielle que globale.

Nous avons une paralysie du droit interne dans nos observations.

L'ophtalmoplégie complète peut évidemment relever de l'envahissement caverneux mais aussi, surtout si elle est d'apparition brutale, d'une hypertension sellaire, souvent par hémorragie intra-tumorale. 1 cas d'ophtalmoplégie unilatérale dans nos observations d'enfants.

3) L'anesthésie cornéenne

Traduit l'atteinte de la branche sensitive de l'ophtalmique et entre dans le cadre de la sémiologie caverneuse.

SIGNIFICATION PRONOSTIQUE DE LA SEMIOLOGIE VISUELLE

1) Pour le pronostic vital

Certains auteurs insistent sur le pronostic sombre des altérations importantes du C.V.

- BAKAY insiste sur la gravité des formes à symptomatologie asymétrique et son incidence sur la mortalité opératoire.

- GUIOT et GUILLAUMAT insistent sur le pronostic sombre des altérations importantes du C.V. qui ont beaucoup plus de valeur que des troubles de l'acuité visuelle.

2) Valeur pour le pronostic fonctionnel

L'évolution des troubles oculaires au cours des A.C. est le plus souvent lente et insidieuse, assujettie au potentiel évolutif propre de l'A.C. Cependant, une évolution aiguë brutale, est toujours possible, du fait de facteurs vasculaires, survenue d'hémorragies intra-tumorales en particuliers, brusque augmentation kystique, oedème.

L'efficacité du traitement sur les troubles oculaires est largement dépendante de l'ancienneté des troubles.

Le retard du diagnostic a de fortes chances d'entraîner l'incurabilité, LITTLE, CHAMBUS et WALSH (1965) pensent cependant que ce délai "est la règle et non l'exception".

AUTRES SYMPTOMES NEUROLOGIQUES

I/ LA CEPHALEE

C'est un signe extrêmement fréquent.

Nous le retrouvons 11 fois dans les 23 observations d'enfants dont une fois complètement isolée chez un enfant de 14 ans.

Elle est retrouvée dans 66,8 % des cas dans la série de YOUNGUSHBAND, dans 50 % dans la série de SHELIN, BOLDEY et PHILIPS (95 cas 1964).

Dans 71 cas sur 131 dans la série de FÜRST, soit 54 % des cas où elle est :

- fronto-temporale : 14 fois ;
- orbitaire : 18 fois ;
- oculaire ou pariétale 6 fois ;
- localisation non spécifiée : 33 cas.

Cet auteur note également parmi ces cas, 1 cas de céphalée cathameniale.

18 fois dans cette série la céphalée a constitué le symptôme initial.

La céphalée ne rentre que rarement dans le cadre de l'hypertension intra-cranienne. Elle est le plus souvent considérée comme secondaire à la mise en tension de la tente de l'hypophyse et peut d'ailleurs céder avec l'apparition de signes nouveaux traduisant la rupture du diaphragme sellaire : FÜRST note 4 cas de disparition de la céphalée à l'arrivée des troubles oculaires.

II/ L'EPILEPSIE

Elle est très rare.

Mais a été signalée par BAKAY en 1950.

NURMBERGER et KOREY en 1953.

FÜRST 1966 : 9 cas dans la série de 131 :

- 4 fois épilepsie pré-existante ;
- 1 fois troubles oculaires suivis de convulsions généralisées ;
- 4 fois début par paresthésie de l'hémiface suivie de convulsions de l'hémi-corps ou généralisées.

III/ SIGNES D'ATTEINTE DU SINUS CAVERNEUX

En fait cette invasion peut être absolument latente du fait de la lenteur du processus évolutif qui permet des suppléances et des adaptations.

La sémiologie au complet comporte :

1) Signes d'obstruction veineuse :

avec exophtalmie, oedème palpébral, dilatation des veines palpébrales. Ces signes sont en fait très rares.

BAKAY signale 2 cas d'obstruction de la C.I.

2) Atteinte du trijumeau et surtout de l'ophtalmique :

- névralgie faciale en fait mal différenciée de la céphalée orbitaire ;

- anesthésie ou hypoesthésie dans le territoire de l'ophtalmique ;

- diminution du réflexe cornéen.

3) Atteinte des oculo-moteurs.

IV/ LES MANIFESTATIONS DUES A UNE IRRUPTION NASO-PHARYNGEE D'UNE EXPANSION INFERIEURE DE L'ADENOME.

(1 cas de CUSHING). Un cas récent publié dans les annales O.R.L. par Y. GUERRIER : révélation par une dysphagie brutale et découverte d'une tumeur dans le cavum à la rhinoscopie postérieure.

V/ L'ATTEINTE HYPOTHALAMIQUE

Est possible en cas d'expansion haute et postérieure.

Se manifestant alors par des accès de narcolepsie, des troubles vaso-moteurs et thermiques, un diabète insipide, une glycosurie, des troubles psychiques.

Un certain type d'aménorrhée avec F.S.H. normales pourrait être considéré comme spécifiquement hypothalamique.

Nous avons rencontré 4 fois chez l'enfant un tableau mettant en cause l'atteinte hypothalamique :

- 2 cas de diabète insipide ;

- 2 fois tableau clinique avec céphalée, vomissement, somnolence, sans oedème papillaire, l'un d'eux a conduit à un décès dans les 3 mois, dans l'autre, une expansion vers l'hypothalamus a pu être observée à l'encéphalographie gazeuse.

VI/ LA POSSIBILITE D'ATTEINTE DE LA VOIE PYRAMIDALE n'a jamais été signalée ce qui n'est pas étonnant.

Nous avons cependant rencontré un cas d'hémi-parésie avec signe de Babinski chez l'enfant.

SEMIOLOGIE RADIOLOGIQUE

A/ LES EXAMENS RADIOLOGIQUES INDISPENSABLES

L'étude radiologique comporte des examens de complexité croissante dont le but est :

1) L'affirmation du diagnostic, ce qui appartient aux radiographies simples du crâne, essentiellement de profil, mais aussi de face, complétées éventuellement par des tomographies frontales.

2) La recherche d'expansions tumorales ce qui appartient à des techniques plus complexes : l'encéphalographie gazeuse fractionnée dont les résultats sont plus intéressants que ceux de la ventriculographie, ce qui rend cette dernière inutile, et l'artériographie carotidienne.

Nous verrons d'abord en quoi consiste l'étude radiologique de la selle turcique :

1) Les renseignements essentiels sont obtenus par une étude du profil sellaire grâce à une radiographie du crâne de profil stricto, complétée par un agrandissement direct. Un tel cliché permet de juger de deux éléments :

- des dimensions de la selle ;
- de sa morphologie.

a) Les dimensions : certains auteurs, en particulier DICHIRO (1962), ont proposé des règles pour calculer la surface et aussi le volume de la selle turcique grâce à un simple cliché de profil.

Nous ne ferons que citer les résultats considérés comme normaux :

- surface : 80 à 110 mm².
(pathologique (plus de 120 pour HAAS)
plus de 140 pour YOUGHUSBAND)
- volume : moyen 594 mm³ (si le foyer est à 90 cm
maximum 1092 mm³ (

Les chiffres varient en fait avec les méthodes.

Habituellement cependant on se contente d'évaluation approximative :

b) La morphologie des éléments anatomiques de la selle :

- la corticale sellaire : représentée sous la forme d'une ligne dense et régulière.

- l'angle antéro-supérieur, formé par la réunion :

. d'une ligne antérieure horizontale, le jugum sphénoïdale ;

. d'une ligne verticale, la paroi antérieure de la selle.

. le sommet de cet angle normalement droit, est marqué par une petite éminence arrondie, le tubercule de la selle, surmonté et partiellement recouvert par l'imposant relief des apophyses clinoides antérieures.

- La paroi inférieure de la selle forme une ligne courbe à concavité supérieure à peu près parallèle à la concavité de la grande aile du sphénoïde sous-jacente. Elle représente la paroi supérieure du corps du sphénoïde.

- Le dorsum sellae est formé par la lame quadrilatère se terminant vers le haut par les apophyses clinoides postérieures peu marquées.

2) L'étude de la selle turcique de face permet essentiellement celle du plancher de la selle.

La radiographie simple de face est ici insuffisante du fait de la superposition de structures osseuses différentes.

Il est alors nécessaire de pratiquer des tomographies frontales qui permettent d'analyser :

- la paroi antérieure avec le tubercule de la selle et les apophyses clinoides antérieures ;

- le plancher sellaire qui forme normalement un dôme à concavité inférieure peu prononcée ;

- les coupes postérieures permettent de juger du dorsum sellae et des clinoides postérieures.

3) Des incidences spéciales peuvent également donner des résultats intéressants, préjugant déjà le plus souvent de l'extension :

- incidence des fentes sphénoïdales ;

- incidence de HIRTZ qui fait apparaître clairement le sinus sphénoïdal ;

- incidence fronto sous-occipitale qui permet d'obtenir une projection des clinoides postérieures et du dos de la selle au milieu du trou occipital.

B/ LA SEMIOLOGIE RADIOLOGIQUE PROPREMENT DITE

I- MODIFICATIONS DE LA SELLE

Dans son ensemble le volume de la selle turcique est augmenté au cours des A.C. La selle turcique présente une forme caractéristique dite classiquement en cupule ou en bénitier, ouverte vers le haut. Son agrandissement est habituellement asymétrique.

Dans le détail :

1) Le plancher de la selle est abaissé, refoulé et usé. Cet aspect est d'autant plus important que le sinus sphénoïdal est moins développé, présent seulement en avant, dans ce cas il existe un effondrement rapide en arrière du plancher de la selle. Le rôle du sinus sphénoïdal n'est cependant pas admis par tous. Une image en double contours très espacée se rencontre fréquemment ; elle est la preuve d'un abaissement unilatéral par la tumeur asymétrique ou latéralisée.

2) Le tubercule sellaire reste en place.

3) Les clinoides antérieures sont le plus souvent très amincies par la pression intra-sellaire qui érode leur face inférieure et leur partie postérieure. Un allongement relatif des apophyses peut se voir lorsque la paroi antérieure de la selle est excavée par la compression.

4) La lame quadrilatère et les apophyses clinoides postérieures.

La face antérieure de la lame quadrilatère est excavée. Il existe une augmentation de la convexité en arrière du contour postérieur de la lame.

La lame quadrilatère et les apophyses clinoides postérieures sont souvent tellement amincies que seule une ligne très fine persiste, mais elle reste toujours calcifiée même si seuls des fragments sont encore visibles.

5) Les A.C. peuvent contenir des calcifications, mais ceci est très rare :

2/260 CUSHING (
2/24 COURJON (chez l'adulte
0/I31 FURST (
1/23 (chez l'enfant

Les calcifications siègent surtout au niveau de la paroi de kystes adénomateux.

Enfin :

a) Des selles turciques pratiquement normales sont rares :

8 % TÖNNIS
2/I64 YOUGHUSBAND
3/42 GUIOT
3/93 DAVIDOFF et FEIRING
2/I31 FÜRST
0/70 ROSS.

b) On a voulu établir une distinction entre les déformations de la selle au cours des adénomes chromophobes et des adénomes éosinophiles.

En principe la déformation au cours des adénomes éosinophiles s'oppose à celle des A.C. par un certain épaissement des parois avec condensation de la lame quadrilatère dont le sommet est oblique en avant ce qui aboutit à une fermeture relative de l'entrée de la selle.

En fait, la distinction entre les deux n'a qu'une valeur statistique, sur le plan individuel en effet les 2 aspects peuvent se voir indifféremment dans les deux cas (ROSS et Coll. : étude portant sur 70 A.C. et 30 A.E.)

II- APPRECIATION DU VOLUME ET DE L'EXTENSION DE L'ADENOME.

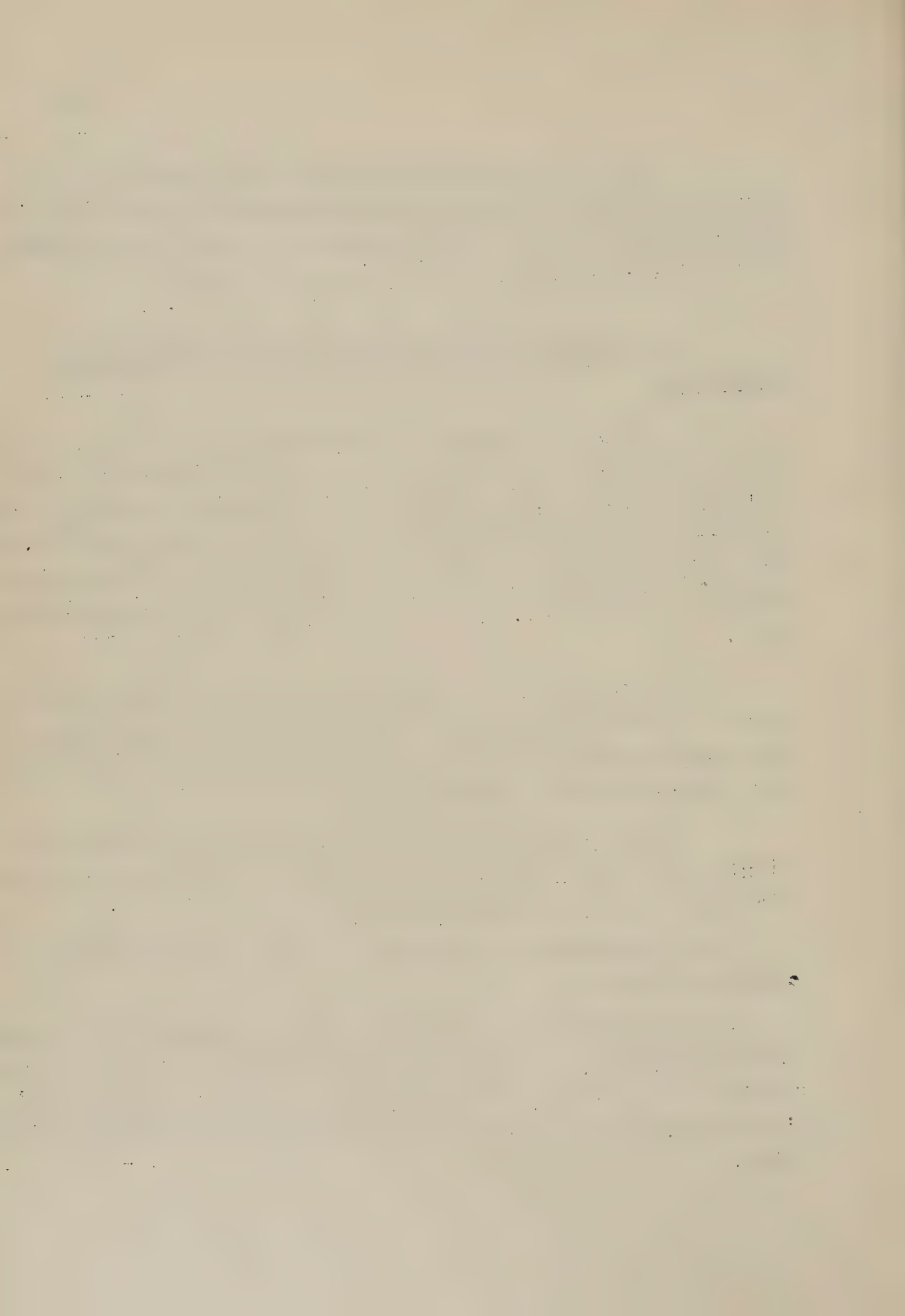
1) La mise en évidence de l'extension vers le bas et en avant appartient à la tomographie. Celle-ci permet de préciser l'importance de l'effondrement de la plateforme sellaire, son caractère unilatéral, bilatéral ou central, ainsi que l'atteinte du tubercule de la selle, le soulèvement et l'érosion des apophyses clinoides, antérieures, l'éclatement du canal optique.

2) Le diagnostic de l'extension supra-sellaire est du domaine de l'encéphalographie gazeuse fractionnée qui révèle les structures supra-sellaires. La tumeur circonscrite par l'air est ainsi nettement individualisée.

L'artériographie carotidienne permet également de voir l'extension supra-sellaire et latérale de la tumeur, les modifications les plus fréquentes étant :

- le déplacement latéral de la portion caverneuse de la carotide interne ;

- le soulèvement du premier segment horizontal de la cérébrale antérieure. On pourra alors en déduire le volume et l'extension de la tumeur, ses rapports avec le sinus sphénoïdal d'une part, dans leur trajet intra-cranien ou intra-canaliculaire.



Résultats :

a) Nous avons vu que les adénomes de volume assez faible pour ne donner aucune modification radiologique sont rares.

b) Adénomes avec extension dans les canaux optiques. De tels cas ont déjà été signalés en 1932 par OLIVECRONA. GUIOT (1958) en fait état également. Il a montré que les modifications débutent toujours à la partie inférieure du canal : on observe d'abord une décalcification, puis une destruction qui s'étend ensuite plus ou moins vers le haut.

c) Adénomes avec extension supra-sellaire. On note alors à l'encéphalographie gazeuse :

- l'absence d'opacification de la citerne chiasmatique ;
- la déformation des cornes frontales, du plancher du 3ème ventricule, la citerne interpédonculaire plus ou moins verticalisée et déplacée en arrière.

Il nous est impossible de donner une étude correcte de la sémiologie radiologique des 23 cas recensés, car les observations ne sont pas suffisamment complètes :

- 15 fois la selle a été signalée agrandie ;
- 1 fois l'examen radiologique n'a pas été pratiqué ;
- 7 fois l'observation n'en fait pas état.

Parmi les 15 cas étudiés :

- 8 observations signalent seulement un agrandissement de la selle dont une avec érosion du mur postérieur, une avec érosion du plancher et une avec des calcifications ;

- 4 fois l'encéphalographie gazeuse a révélée un prolongement supra-sellaire ; elle a été pratiquée une 5ème fois et s'est avérée normale.

Ce qui fait une proportion relativement importante d'expansions supra-sellaires.

Au terme de ce chapitre sur les explorations radiologiques, nous ne ferons qu'évoquer un autre examen complémentaire qui est parfois pratiqué : l'électro-encéphalogramme.

Nous ne pouvons tirer aucune conclusion de cet usage. Il peut exister des perturbations électriques. Leur analyse a été tentée sur une série très limitée rapportée par GUIOT.

Il ne nous semble pas que le résultat de cette analyse doive figurer ici.

ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES

DIAGNOSTIC

I/ LES DEBUTS

La survenue de l'A.C. à l'âge de la croissance et du développement pubertaire lui confère une traduction clinique un peu différente de celle retrouvée chez l'adulte.

Les symptômes initiaux

Chez l'adulte

NURNBERGER & KOREY 117 cas - FURST : 131 cas

troubles visuels	47 %	41 %
troubles sexuels	17 %	33 %
céphalées	20 %	13 %
autres troubles	16 %	13 %

Chez l'enfant

arrêt de croissance :	6 fois ;
céphalées :	10 fois ;
troubles visuels :	9 fois ;
syndrome polyurique :	2 fois ;
troubles sexuels :	2 fois ;
obésité :	2 fois.

Il n'a pas toujours été possible d'isoler un signe initial et souvent existaient d'emblée plusieurs signes ; c'est pourquoi nous arrivons à un total de cas supérieur à notre nombre de malades.

Nous voyons cependant que les signes inauguraux les plus fréquents sont : la céphalée, les troubles visuels et les troubles de la croissance.

Les symptômes motivant l'hospitalisation

Une fois sur trois seulement c'est la symptomatologie inaugurale qui amènera l'enfant à consulter, par suite de son aggravation brutale.

Bien plus souvent c'est l'apparition d'un symptôme nouveau qui sera l'objet de la consultation, il s'agit là bien souvent de troubles visuels 16 fois soit 69,5 % d'apparition ou d'aggravation de la céphalée 7 fois soit 26 %.

Dans 2 cas seulement une sémiologie endocrinienne encore isolée a motivé l'hospitalisation mais au bout d'un délai très long respectivement de 6 ans 1/2 et 9 ans.

Retard apporté au diagnostic

Ce retard est signalé dans toutes les statistiques d'adulte et nous l'avons retrouvé chez l'enfant.

L'évolution lente et progressive fait que le malade a tendance à temporiser.

Ce retard est fréquemment de l'ordre de plusieurs années voir dix, quinze, vingt quatre ans, signalé par FURST.

Un tel retard ne se voit pas seulement lorsque la symptomatologie est initialement endocrinienne, il peut se voir également alors qu'existent des troubles oculaires.

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

C'est ainsi que FÜRST signale le cas d'un malade qui depuis 24 ans souffrait d'un déficit visuel unilatéral avec céphalée et impuissance depuis 10-15 ans avant qu'il ne songeât à voir son médecin pour une baisse bilatérale de la vision.

Le retard apporté au diagnostic n'est pas seulement dû à l'indifférence du malade mais aussi à l'insuffisance d'investigation de la part du médecin : FÜRST signale que 20 % des malades de sa série sont restés sans diagnostic pendant plus de deux ans après leur première consultation médicale, qu'ils aient été voir un ophtalmologiste (70 % des cas) ou un généraliste (30 % des cas).

Dans nos observations d'enfants sur 22 apportant une précision à ce sujet, le retard apporté au diagnostic est de 2 ans 8 mois en moyenne avec des chiffres extrêmes allant de 11 ans à 3 mois. Sans différence semble-t-il entre les formes à symptomatologie purement endocrinienne et les formes à symptomatologie visuelle isolée.

Les problèmes diagnostiques à ce stade sont donc d'ordre positif.

Nous avons vu que le diagnostic ne peut être porté qu'au terme d'un bilan très complet en particulier radiologique, ophtalmologique et biologique devant une symptomatologie qui serait considérée à tort comme banale ou atypique.

II/ LA SYMPTOMATOLOGIE CONSTITUEE

On peut isoler différents tableaux endocriniens si le malade se présente comme porteur d'une atteinte apparemment isolée d'une des 4 grandes fonctions hypophysaires.

1- Le nanisme hypophysaire

Nous avons vu qu'en fait il s'agit rarement d'un nanisme vrai mais plutôt d'un retard de croissance, souvent isolé du moins dans sa symptomatologie initiale.

C'est par la recherche d'un syndrome tumoral ophtalmologique et radiologique, plus que par la recherche d'une atteinte larvée des autres fonctions hypophysaires que l'on pourra éliminer :

- un retard simple de croissance ;
- un nanisme génétique ;
- un nanisme hypophysaire idiopathique.

2- L'impubérisme

Très difficile à affirmer à la période pubertaire où apparaît l'A.C., il devra être différencié d'un retard simple de la puberté, que même le dosage des F.S.H. ne permet pas d'éliminer.

L'impubérisme est le plus souvent associé à un retard de croissance, mais il semble qu'il puisse être isolé.

Là encore la présence de signes tumoraux est absolument nécessaire au diagnostic.

3- L'insuffisance surrénale secondaire

Si les signes cliniques d'insuffisance surrénale peuvent dominer le tableau chez l'adulte, nous n'avons pas rencontré de cas semblables chez l'enfant. L'insuffisance surrénale ne s'est manifestée qu'une fois par un grand tableau d'insuffisance aiguë probablement déclenché par une opothérapie thyroïdienne isolée. Des perturbations biologiques recherchées systématiquement ont cependant été retrouvées.

Ainsi on ne s'est jamais trouvé devant le problème étiologique d'une insuffisance surrénale.

4- Le myxoedème hypophysaire

La prédominance de l'insuffisance thyroïdienne est également très rare.

Il existe cependant des cas signalés chez l'adulte où le tableau initial était constitué pendant longtemps de signes pouvant être rapportés à une insuffisance thyroïdienne : frilosité, asthénie psychique, physique et sexuelle, constipation. Une malade dans la série de FÜRST a ainsi été traitée pendant 6 ans par une opothérapie thyroïdienne sans succès on pensait qu'elle souffrait d'insuffisance thyroïdienne primitive.

Chez l'enfant nous avons un cas où le malade se présentait franchement comme un myxoedémateux (observation de JUSTIN-BESANCON et KLOTZ), un autre cas où l'insuffisance thyroïdienne était nette (FRANCOIS et Coll.)

Dans les autres cas les explorations biologiques étaient trop peu poussées pour tirer de véritables conclusions.

Nous rappellerons cependant la difficulté du diagnostic entre une insuffisance thyroïdienne primitive et secondaire. On sait en effet que l'insuffisance en hormones thyroïdiennes entraîne d'autres déficits hormonaux en particulier surrénaliens.

Enfin nous avons signalé qu'un myxoedème congénital peut être la cause d'un adénome hypophysaire qui autrefois considéré comme chromophobe, ne doit plus l'être aujourd'hui.

5- Les syndrômes polyuro-polydypsiques

Ils sont rares mais nous avons vu qu'ils peuvent être inauguraux et un certain temps isolé.

6- La sémiologie endocrinienne dans son ensemble

Toutes les observations étudiées ne peuvent être retenues du fait de l'insuffisance d'explorations.

Nous en retiendrons 18 qui se répartissent en :

- 4 panhypopituitarismes ;
- 3 déficits de 3 fonctions hypophysaires ;
- 3 déficits de 2 fonctions (somato - génitale) ;
- 4 déficits isolés de la fonction génitale ou somatotrope ;
- 2 fois absence totale d'insuffisance hypophysaire.

La proportion relative des formes pauci et multi-endocrinienne est identique chez l'adulte.

La sémiologie tumorale constituée

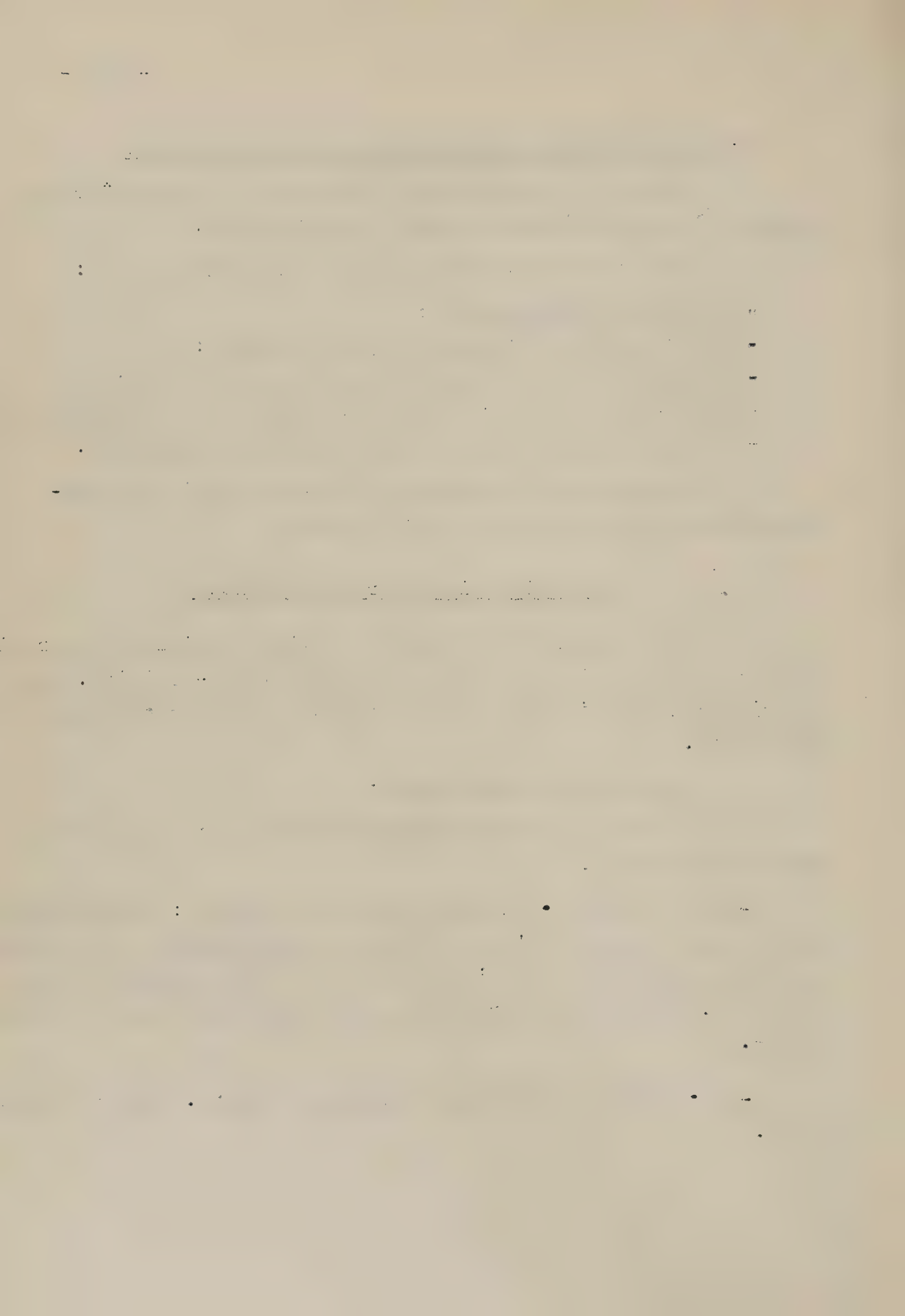
Elle comporte un ensemble de signes cliniques et radiologiques témoignant de la mise en tension intra-sellaire, dont les diverses associations rendent compte d'aspects cliniques différents.

Nous pouvons distinguer :

1- Les formes sans retentissement tumoral : 2 cas à forme endocrinienne pure.

2- Les formes à sémiologie tumorale moyenne : caractérisées par la seule présence d'une hémianopsie bitemporale dont l'existence est habituellement l'expression de formes purement intra-sellaires. Ce sont les formes les plus nombreuses nous en avons 13 cas.

3- Les formes à sémiologie tumorale majeure. Nous en avons 9 cas.



- soit par la présence de signes oculaires atypiques, on sait en effet que les signes ophtalmologiques latéralisés sont un effet de l'expansion tumorale ;

- soit par la présence de signes de compression hypothalamique. Celle-ci est due à l'extension en haut et en arrière de la tumeur qui comprime le troisième ventricule et bloque les voies d'évacuation du liquide céphalo-rachidien. Elle est en fait difficile à individualiser au cours des A.C. : nous avons vu en effet que la céphalée est en règle sans rapport avec l'H.I.C., l'oedème papillaire est très rarement observé, les signes de gravité peuvent être dûs à des manifestations d'insuffisance endocrinienne.

Nous avons 2 cas sans aucun trouble oculaire où la maladie s'est manifestée par des céphalées accompagnées de vomissements et de somnolence et dont l'examen anatomique a révélé l'existence d'une expansion tumorale supérieure ;

- soit par la présence de signes neurologiques relevant d'une autre expansion tumorale.

C'est au niveau radiologique que se posent les problèmes diagnostiques essentiels, en particulier avec les autres tumeurs de la région sellaire.

1- Le craniopharyngiome

Sa fréquence est beaucoup plus grande chez l'enfant que celle de l'A.C., c'est pourquoi on y pense d'abord à cet âge.

Schématiquement :

- la localisation essentielle du craniopharyngiome est supra sellaire. D'où des déformations de la selle beaucoup plus tardives et réalisant avant tout une ouverture de l'additus et une destruction de la lame basilaire ;

- il s'accompagne de calcifications de types variés : granulaires, nodulaires, kystiques ou mixtes, dont la topographie supra-sellaire correspond au siège de la tumeur.

En fait, le diagnostic peut être très difficile car :

- un craniopharyngiome peut simuler un A.C. Il peut en effet se développer en pleine selle turcique, réalisant alors des déformations sellaires strictement identiques à celles de l'A.C. ; les calcifications du craniopharyngiome ne sont pas strictement constantes.

- un A.C. peut simuler un craniopharyngiome ; son développement peut être essentiellement supérieur, déformant les berges de l'additus. Il existe des cas d'A.C. calcifiés.

D'où la règle, dans les cas douteux à vrai dire rares, de l'intervention systématique qui permettra de recourir à l'examen histologique.

2- Les autres diagnostics sont bien plus rarement évoqués :

a) Les autres tumeurs intra-sellaires :

- tumeurs malignes de la loge hypophysaire. Ce sont en règle des épithéliomas secondaires entraînant des destructions osseuses précoces ;

- les autres adénomes hypophysaires se distinguent par leur symptomatologie endocrinienne sécrétante propre.

Nous avons vu la difficulté habituelle de leur diagnostic histologique.

En fait un seul de ces adénomes présente une certaine fréquence : c'est l'A. dit éosinophile, caractérisé radiologiquement par une selle modérément agrandie ballonisée avec fermeture de l'additus et intense construction et condensation osseuse.

- les tumeurs osseuses : réticulose maligne, maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

b) Les tumeurs para-sellaires :

- anévrysmes carotidiens diagnostiqués par l'artériographie ;

- méningiomes.

c) Tumeurs supra-sellaires :

- gliomes de l'hypothalamus.

d) Tumeurs pré-sellaires :

- gliome opto-chiasmatique avec son rétrécissement concentrique du champ visuel, sa selle turcique en omega et l'envahissement précoce des deux canaux optiques ;

- méningiomes.

e) Les tumeurs rétro-sellaires :

- pinéalomes, chordomes, neurinomes des nerfs de la base.

Nous évoquerons pour terminer le chapitre des formes anatomiques le problème des adénomes malins.

Certains auteurs signalent la possibilité d'adénomes malins, mais que doit-on entendre par ce terme ?

Au point de vue histologique on peut observer d'importantes anomalies nucléaires avec mitoses nombreuses et parfois de véritables monstruosités, c'est le cas pour notre observation personnelle. Cependant ces atypies cytologiques ne semblent pas avoir de caractère pathologique particulier.

Parmi les formes avec malignité histologique, nous n'avons pas rencontré de formes avec métastases. Certains emploient cependant le terme de carcinome à leur égard.

Par contre la malignité possible des A.C. se manifeste par un caractère invasif local particulièrement marqué.

- un cas rapporté par ROWE Mars 1966 avec destruction massive des os de la base du crâne et envahissement de l'oreille externe sans atypies cellulaires à l'examen histologique ;

- 5 cas d'adénomes invasifs signalés par MARTINS et Coll. (1965). Toutefois le type d'adénome hypophysaire n'est pas signalé ;

- 4 de ces cas ont été mortels.

Un seul présentait des signes d'hypopituitarismes, les autres se signalant par des troubles oculaires en particulier une hémianopsie latérale homonyme rencontrée deux fois.

Enfin l'âge auquel surviennent les adénomes invasifs serait plus jeune.

QUATRIEME PARTIE

T R A I T E M E N T

LE TRAITEMENT ANTI-TUMORAL

Malgré la lenteur d'évolution habituelle des adénomes chromophobes, personne ne met en doute la nécessité d'un traitement anti-tumoral.

Cette nécessité est assujettie à l'existence des troubles visuels qui aboutissent progressivement à la cécité complète et dont les chances de récupération semblent étroitement liées à la précocité du traitement.

Deux méthodes s'opposent ou se complètent :

- les différentes modalités chirurgicales ;
- les différentes modalités de radiothérapie.

I/ HISTORIQUE

Très schématiquement on peut distinguer trois périodes dans la thérapeutique de l'A.C. :

1) L'ère chirurgicale :

- réalisation de la première hypophysectomie pour tumeur par SCHLOFFER (1906) ;
- mise au point de la technique de la voie d'abord transphénoïdale ; KAVANEL (1909), HALSTEAD et HIRSH (1910), CUSHING (1912), LERICHE et WERTHEIMER (1921).
- la mise au point de la technique de la voie d'abord trans-frontale : KRAUSE (1909), FRAZIER (1913), HEMER (1920).

2) L'ère radiothérapique avec :

- son introduction dans la thérapeutique de l'A.C. GRAMEGNA (1909), BECLERE (1922), DOTT et BAILEY (1925) ;
- son adaptation comme mode thérapeutique principal. DYKE et GROSS (1931), DAVIDOFF et FEIRING (1948), YOUGHUSBAND et HORRAX (1952).

3) L'ère moderne :

Celle-ci s'est attachée à :

- mieux préciser les indications respectives des différentes méthodes ;
- diminuer les risques mortels opératoires par l'association d'un traitement endocrinien pré, per et post-opératoire ;
- améliorer l'efficacité des techniques radiothérapiques (radiothérapie de mouvement et hauts voltages) tout en y introduisant une nouvelle méthode d'implantation stéréotaxique de corps radio-actifs ;
- enfin à conjuguer chaque fois que possible les avantages des deux méthodes par l'association chirurgie-radiothérapie.

II/ LES METHODES

1) Le traitement chirurgical

Il existe deux types d'intervention caractérisées par leur voie d'abord :

a) la voie d'abord trans-sphénoïdale :

Historiquement la première employée, elle a été ensuite abandonnée surtout en France. Elle est actuellement

préconisée par GUIOT et THIBAUT qui tentent de la remettre à l'honneur. Son principal avantage réside dans sa bénignité. Elle est en effet réalisée par voie sous-muqueuse ce qui exclut tout risque infectieux particulier. Elle est très peu choquante, et comporte un très faible pourcentage de mortalité et des suites opératoires simples.

Elle a l'avantage d'éviter tout contact traumatisant avec les voies optiques. Elle est enfin la seule possible en cas d'expansion trans-sphénoïdale.

Elle a contre elle le caractère un peu aveugle du curetage réalisé, ne permettant pas toujours une exérèse complète de la tumeur. Mais selon GUIOT, la radiothérapie post-opératoire peut pallier cet inconvénient. Etant entendu qu'une expansion supra-sellaire ne peut être extirpée par cette voie et que, par conséquent, celle-ci ne peut être adoptée qu'après encéphalographie gazeuse.

Les indications impératives selon GUIOT de cette méthode sont :

- un état général très déficient ;
- une atteinte majeure des voies optiques ;
- un développement inférieur de la tumeur ;
- une évolution aiguë responsable d'une grande défaillance hypophysaire.

b) La voie d'abord trans-frontale :

C'est de loin la plus habituellement pratiquée. Elle offre en effet un meilleur jour sur la région opto-chiasmatique rendant possible un curetage plus complet. Elle seule permet l'extirpation des expansions supra-sellaires et seule elle permet de s'adapter en fonction de constatations opératoires parfois

inattendues. Mais elle comporte des risques de traumatisme du lobe frontal que l'on doit relever par un écarteur, de traumatisme des voies optiques qui sera d'autant plus important que l'on cherchera à réaliser une exérèse plus complète.

Elle présente enfin un risque vital maximum dans les volumineuses expansions hautes.

Les indications sont celles de la chirurgie en dehors de celles bien individualisées de la chirurgie transphénoïdale c'est-à-dire :

- les adénomes intra-sellaires avec troubles oculaires ;
- les adénomes à expansion supra-sellaire de volume modéré en l'absence d'une menace de cécité imminente.

Des complications de gravité variable peuvent survenir dans la période post-opératoire proche :

- crises convulsives, diabète insipide, somnolence rapportée à l'œdème cérébral ;
- quant aux accidents d'insuffisance hypophyso-surrénale aiguë, ils devront toujours être évités par un traitement hormonal approprié dont l'emploi a considérablement réduit les risques de mortalité opératoire.

c) Le traitement hormonal complémentaire :

J. DECOURT et J.L. DE GENNES proposent chez l'adulte le schéma thérapeutique suivant :

- la veille de l'intervention une injection intra-musculaire de 25 à 50 mg de cortisone matin et soir ;
- le matin de l'intervention une nouvelle dose de 50 mg d'hydrocortisone jointe à une injection intra-musculaire de 5 à 10 mg de desoxycorticostérone ;

- au cours même de l'opération, on doit se tenir prêt à perfuser par voie veineuse, dans du sérum physiologique ou glucosé, de l'hémi-succinate d'hydrocortisone, de la noradrénaline ou de la néosynéphrine en se basant surtout sur l'état du pouls, de la respiration et de la tension artérielle ;

- après l'intervention les injections de cortisone doivent être renouvelées d'abord toutes les six heures, puis toutes les 12 heures à des doses variant de 50 à 100 mg par injection.

Les médications associées, sérum physiologique ou glucosé, dexaméthasone, plasma sanguin, toni-cardiaques, seront fixés selon les indications fournies par la clinique et les contrôles quotidiens de l'hématocrite, des électrolytes sanguins et de la glycémie.

Après quelques jours, la cortisone peut généralement être réduite à 20 ou 30 mg/j.

Mais il faut se méfier de la possibilité d'accidents à retardement au moment où la surveillance tend à se relâcher par exemple au moment où le malade quitte le service de neuro-chirurgie.

2) La radiothérapie

Deux méthodes peuvent aussi être employées :

- la radiothérapie trans-cutanée ;
- l'implantation stéréotoxique d'isotopes radioactifs.

a) La radiothérapie trans-cutanée :

Elle est soumise aux exigences générales de toute radiothérapie, il existe cependant certains aspects propres à l'irradiation des A.C. :

- la situation centrale au milieu du crâne de l'hypophyse facilite l'emploi des feux croisés et de la radiothérapie cinématique ;

- la proximité des milieux oculaires, de l'hypothalamus, radio-sensibles, de la face et du cuir chevelu avec le risque inhérent de séquelles cutanées et de dépilation définitive constituent au contraire un inconvénient. De même la relative résistance des A.C. aux radiations par rapport aux adénomes éosinophiles.

Anciennement la radiothérapie se faisait en bas voltage par petites doses multiples à travers plusieurs champs (2 temporaux, 2 frontaux) en 2 ou 3 séries séparées par des intervalles prolongés (1 mois ou plus).

Cette méthode a été abandonnée car elle favorisait les récidives.

Actuellement, les auteurs s'entendent pour employer la radiothérapie en supervoltage, telle la télécobaltothérapie et le bétatron. A doses totales tumeur plus élevées variant entre 3.000 et 5.000 rad. Le nombre de champs est généralement moindre que dans la méthode précédente.

Le temps d'administration surtout est plus bref 4 à 6 semaines maximum :

- la radiothérapie ainsi conçue permet d'obtenir dans un petit volume un effet destructeur localisé sans action parasite voisine, due au rayonnement secondaire ;

- les risques d'hypopituitarisme secondaire semblent négligeables.

- Par contre, le risque de radio-nécrose cérébrale destructeur de l'hypothalamus du chiasma des nerfs optiques doit être envisagé sérieusement. Sa fréquence semble faible (14 cas

globaux sur 1373 tumeurs hypophysaires analysées par A et M.T. GUERIN) mais il est imprévisible, ne semblant lié ni à des fautes techniques ni même à la dose.

- Les indications de la radiothérapie ne sont pas parfaitement codifiées :

. Elle semble logique s'il n'y a pas de troubles oculaires.

. Inversement, la plupart des auteurs estiment qu'un état ophtalmologique avancé proche de la cécité augmente les risques opératoires et constitue donc une indication à la radiothérapie.

. Son intérêt majeur réside cependant dans le traitement complémentaire post chirurgical, diminuant ainsi les risques de récurrence.

Nous verrons que c'est avec le traitement mixte qu'on obtient les meilleurs résultats.

Son intérêt est particulier dans les formes avec atypies cellulaires dont l'irradiation massive semble logique. Dans les formes supra-sellaires où les tentatives d'exérèse totale entraîne une forte mortalité, les formes invasives géantes très récidivantes.

b) L'implantation stéréotaxique d'isotopes radioactifs.

C'est une méthode d'introduction récente, qui est encore peu employée, tout au moins dans le traitement des adénomes chromophobes. Elle est utilisée en France par TALAIRACH et TOURNOUX, essentiellement destinée au traitement hormonal des cancers du sein.

Elle consiste en l'implantation par voie stéréotoxique d'isotopes radio-actifs caractérisés par une période suffisamment courte pour pouvoir être laissés à demeure.

Alors que dans les destructions hypophysaires pour cancer du sein l'or 198 a été abandonné au profit de l'Yttrium 90 qui permet une meilleure adaptation de la dose à un effet de destruction totale sans lésion hypothalamique, dans les tumeurs hypophysaires l'or 198 est toujours employé car on ne recherche pas une destruction totale : 20 à 40 c en fragments de 1 à 2cms.

La voie d'introduction peut être nasale mais aussi transcérébrale postéro-supérieure s'il existe une expansion suprasellaire postérieure.

Le principal danger de cette voie est la possibilité de saignement qui est évité par une technique bien adaptée.

A long terme il faut éviter la nécrose hypothalamique et optique, c'est un problème d'adaptation des doses.

LES RESULTATS DU TRAITEMENT

1) Le risque thérapeutique

a) Celui de la chirurgie est essentiellement la mortalité opératoire.

Elle est plus importante pour la voie trans-frontale que la voie trans-sphénoïdale, d'autant plus importante que l'adénome est plus expansif : une selle excessivement élargie constituerait un mauvais présage pour le traitement chirurgical (SVIEN 1963). La recherche d'une exérèse complète favoriserait également la mortalité opératoire.

L'ensemble de la mortalité opératoire est évalué aux environs de 10 % par les statistiques classiques.

Il semble cependant que ce chiffre soit considérablement réduit dès lors que l'on prend soin d'entourer cette chirurgie d'un traitement hormonal cortisonique bien adapté ce qui est effectué depuis relativement peu de temps (environ 6 %).

b) Celui de la radiothérapie

est la destruction de structures hypothalamiques et optiques, celle-ci, si elle survient, est toujours tardive, plusieurs mois ou années, après le traitement. Un tel risque est considérablement réduit si on calcule bien la dose administrée, mais nous avons vu que dans certains cas la nécrose cérébrale est imprévisible.

Par contre, la mortalité est pratiquement nulle. Certains cas de sarcom post-radiothérapiques ont cependant été signalés.

2) Effets du traitement sur les troubles visuels

a) Le traitement chirurgical :

Apporte une amélioration qui est estimée dans l'ensemble à 65 % des cas; Survenant dans les trois mois qui suivent le traitement. Le retour à la normale est estimé à 20 % des cas. Les résultats rapportés sont assez homogènes.

b) Le traitement radiothérapique seul :

Ses effets sont appréciés de façon moins homogène. Résultat favorable dans :

- 26 % des cas pour CUSHING
- 59 % des cas pour YOUNG et HORRAX.

Quelques résultats récents :

- SHELIN : sur 11 cas : 7 améliorations
3 récurrences précoces.

- COLBY, SVEN, KEARNS : 74 malades classés suivant le degré de déficit visuel : le déficit moyen est passé de 36 % à 19 % après traitement. Ce résultat a été jugé satisfaisant par ces auteurs, favorable à l'emploi de la radiothérapie isolée.

Il nous semble cependant que la fréquence des améliorations est dans l'ensemble moindre qu'avec la chirurgie.

Les échecs précoces appartiennent toujours aux mêmes variétés d'adénomes chromophobes : kystiques, fibreux, hémorragiques, supra-sellaires. Pour les différents auteurs (CORREA) le pourcentage des échecs est tombé de façon nette avec l'emploi de doses élevées de 4.000 à 5.000 r.

c) Le traitement mixte :

L'amélioration de la vision peut être espérée dans 86 à 90 % des cas selon GUERIN. Elle est jugée 6 mois après l'arrêt du traitement.

RICHMOND et KAYENSBUHL présentent la statistique suivante rapportée par GUERIN A. et GUERIN M.T. 223 cas :

- 34 % de retour à la normale ;
- 52 % amélioration importante ;
- 4 % amélioration légère ;
- 10 % d'échecs.

ELKINGTON et Mc KINSACK W : 197 cas :

- 55 % d'amélioration ;
- 25 % stationnaire ;
- 15 % aggravation.

3) Influence sur l'état endocrinien :

Il est exceptionnel que le traitement anti-tumoral entraîne une amélioration du déficit endocrinien, au contraire, il est considéré que, tant la chirurgie que la radiothérapie et peut être davantage la chirurgie, aggravent l'insuffisance antehypophysaire. Une opothérapie définitive sera donc toujours nécessaire dans les cas avec déficit endocrinien.

4) Les résultats à long terme :

La fréquence des récurrences a été estimée par CUSHING à 44 % (83 sur 187 cas).

Cependant dans cette série 62 récurrences appartenaient aux 107 malades qui n'avaient pas bénéficié du traitement associé radio-chirurgical. La proportion de récurrence dans la même statistique est nettement moindre avec le traitement associé 21/80.

Dans les statistiques plus récentes la fréquence des récidives oscille entre 5 et 20 %. L'intérêt du traitement mixte pour l'élimination des récidives nous semble bien illustré par l'étude de FÜRST :

131 malades, 14 récidives :

- 5 dans un groupe de 7 malades traités par la chirurgie seule ;

- 7 dans un groupe de 14 malades ayant reçu un traitement mixte mais où la radiothérapie a été administrée selon le mode ancien, à faibles doses.

- 2 dans un groupe de 76 cas traités par le traitement mixte moderne encore que la dose de rayonnement administrée ait été dans ces cas inférieurs à la dose administrée dans les autres.

L'auteur ne signale aucun cas de récidive dans une série de 24 traités par la radiothérapie isolée.

Enfin signalons que dans cette série où tous les malades ont été revus récemment de nombreux cas de survie éloignée sont rapportés, au-delà de 5 ans et jusqu'à 36 ans.

5) Les résultats du traitement par implantation de corps radio-actif.

Nous ne ferons que les citer, l'emploi de cette méthode étant encore très peu répandue dans le traitement des adénomes chromophobes. TALAIRACH présente une série de 29 cas :

- 9 cas dont l'état général contraindiquait le traitement chirurgical, 5 de ces cas ont été suivis d'amélioration. Aucun décès.

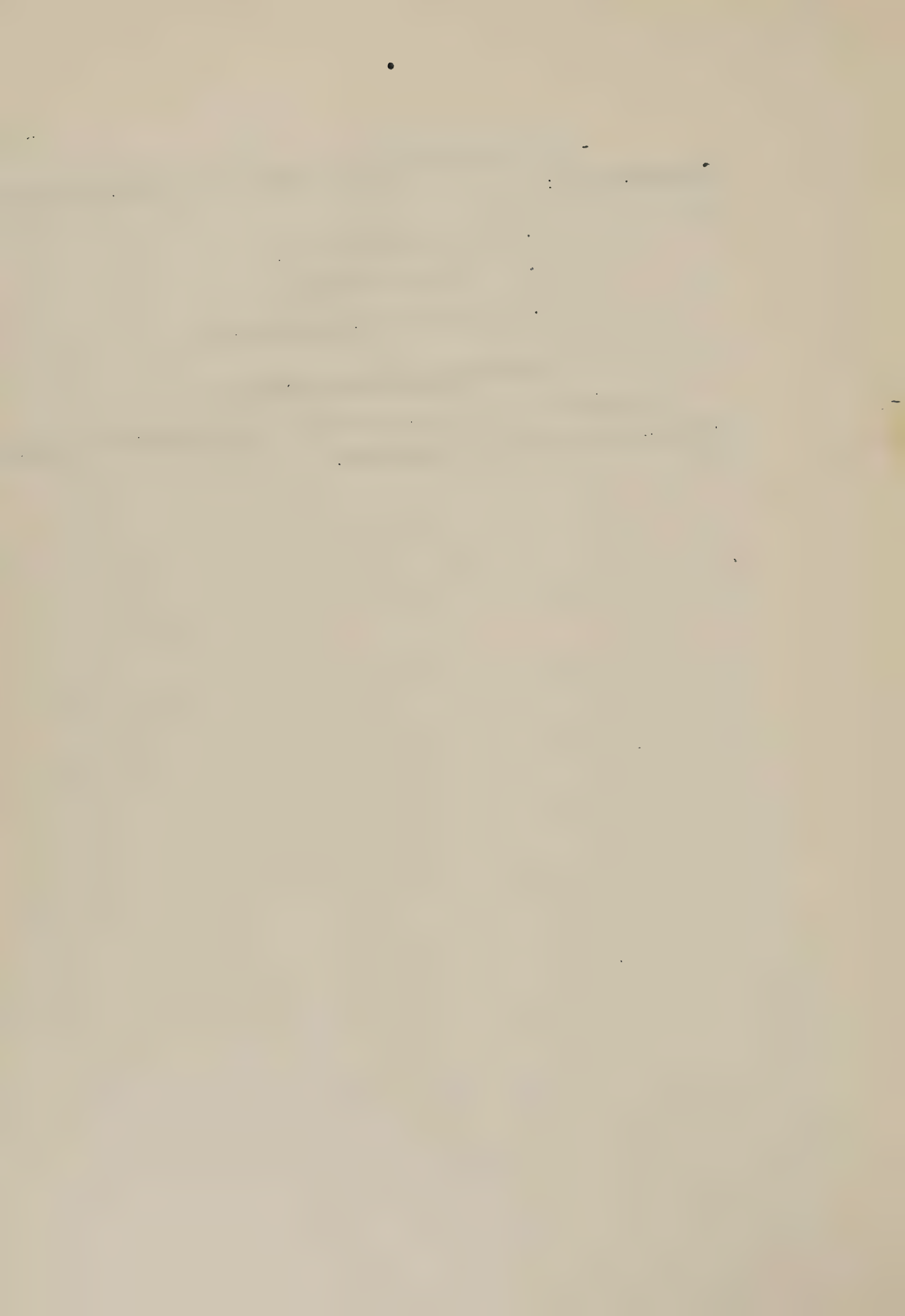
- 20 cas avec grosse expansion supra-sellaire surtout postérieure :

- . 10 améliorations ;
- . 3 aggravations ;
- . 3 décès post-opératoires.

6) Le traitement des rechutes :

On utilise les mêmes méthodes avec les mêmes indications que pour les formes primitives.

.



RESULTAT DU TRAITEMENT DANS 23 CAS D'A.C. CHEZ L'ENFANT

Traitement	Hormono- thérapie isolée	Chirurgie isolée	Radiothérapie isolée	Mixte		
		Voie trans. S	Voie trans. F	Voie trans. S	Voie trans. F	
Nombre de cas	1 cas	Aucun cas	11 cas	2 cas : 1) 3.800r moderne 2) ? ancienne	1 cas	8 cas
Mortalité (imm ret.)	1 cas	1 cas	0	0	0	2 cas
Rachutes		1 cas après 1 an I/2 - réinterv +RX Bon résultat à 6 ans.	0	0	1 cas : Réintervent. + Rx 4 ans après : Pan- hypopituita- risme. Pres- que aveugle	
Amélioration		1 cas	2 cas	0	3	
Etat stationnaire		7 cas	0	1 cas	3 cas	
Survie		1 à 2 ans 1 à 1 an I/2 2 à 6 mois	1 cas à 36 ans 1 cas à 2 ans	7 ans	1 cas à 10 a 1 cas à 6 a. 1 cas à 4 a.	

TRAITEMENT A VISEE HORMONALE

CHEZ L'ENFANT, TRAITEMENT DU NANISME ET DE L'INFANTILONANISME HYPOPHYSAIRE (D'après JOB, Octobre 1967).

Le problème primordial chez l'enfant est celui de la croissance et doit donc être traité en premier.

1) Traitement par l'hormone somatotrope :

On sait que seule l'hormone d'origine humaine est efficace chez l'homme ; il en résulte l'extrême rareté du produit et son prix élevé ne permettant de traiter qu'un petit nombre de sujets.

La dose efficace, variable avec les préparations est de l'ordre de 2 à 5 mg par injection. La posologie optimale, encore mal précisée, est probablement de trois injections par semaine, groupées en série de 1 à 2 mois séparés par des intervalles d'arrêt thérapeutique de un à deux mois également.

Sous l'influence de ce traitement on observe une accélération remarquable de la croissance qui atteint de 5 à 12 cms par an alors qu'elle n'était auparavant que de 1 à 4 cm.

Cette accélération de la croissance s'accompagne d'une accélération de même degré de la maturation osseuse.

Malheureusement après un à deux ans de traitement le plus souvent et parfois même après un temps plus court, l'effet de l'hormone paraît s'épuiser, la croissance se ralentit et tend à revenir à son rythme antérieur.

Cet épuisement des effets peut le plus souvent s'expliquer par l'apparition d'anticorps.

On a pu alors employer des anabolisants de synthèse et obtenir ainsi une vitesse de croissance presque égale à celle que procure l'hormone de croissance humaine. Le risque en est évidemment une maturation osseuse trop rapide.

2) L'hormonothérapie thyroïdienne :

Elle peut également avoir une influence favorable sur la croissance.

On peut prescrire de la poudre desséchée de thyroïde ou de la thyroxine, à doses faibles, de préférence en se méfiant des risques de surdosage.

3) Le traitement corticostéroïdien :

AU contraire de l'adulte ce traitement ne doit pas être systématique chez l'enfant.

Même à doses faibles, la cortisone entrave la croissance à la fois par une action propre sur le cartilage de conjugaison et par une action antagoniste avec l'hormone somatotrope.

La corticothérapie est donc réservée à certains cas particuliers :

- accidents hypoglycémiques qui sont rares ;
- risques d'intoxication par l'eau ;
- surtout agression de tout ordre risquant de conduire à une crise aiguë d'insuffisance surrénale qui devra être prévenue par l'administration d'une dose suffisante d'hydrocortisone.

4) Le traitement du déficit gonadotrope :

a) Le traitement par les gonadotrophines, 500 à 200 unités, 2 à 3 fois par semaine est en général peu efficace et ne doit être tenté que pendant quelques mois.

b) Rapidement on est amené à employer les hormones sexuelles elles-mêmes. Non sans avoir attendu l'obtention d'une croissance osseuse optimum.

- Chez le garçon : 10 à 30 mg de méthyltestostérone par jour ou une injection de 250 mg de testostérone retard/semaine.

- Chez la fille : une oestrogénothérapie continue per os pendant 6 à 12 mois associée à une petite dose d'un progestatif de synthèse jusqu'à obtention d'un développement pubertaire suffisant, puis traitement discontinu de manière à obtenir des cycles artificiels.

En définitive, le traitement des insuffisances antehypophysaires est particulièrement difficile chez l'enfant et ses résultats toujours incomplets pour le nanisme et l'impubérisme.

QUELQUES PROBLEMES NOSOLOGIQUES SOULEVES

PAR LES ADENOMES CHROMOPHOBES

Ces problèmes sont liés aux difficultés que l'on peut encore avoir à donner une définition claire des adénomes chromophobes.

De par sa dénomination même l'adénome chromophile demande à être défini en termes d'histocytologie ; or, les techniques d'appréciation d'histocytologie subissent des transformations continues.

Nous envisagerons rapidement les différents problèmes de frontière qui se posent :

I/ ADENOME CHROMOPHOBE ET MALADIE DE CUSHING

Il existe de nombreuses observations rapportant des maladies de CUSHING à un adénome chromophile (NELSON ; SALASSA CADDISY : fillette de 13 ans).

En fait nous n'avons pas retenu cette dernière observation car il s'avère à la lumière des travaux actuels (HERLA 1964), que certaines cellules considérées autrefois comme chromophobes, possèdent des granulations acidophiles difficiles à mettre en évidence et n'ont pu l'être que grâce aux colorations nouvelles, PAS + Orange G, sous forme de fines granulations orangeophiles.

L'étude de HERLANT confirme la nature spécifique des cellules corticotropes confondues jusqu'à présent avec des cellules chromophobes du fait de la finesse de leurs granulations.

2/ ADENOME CHROMOPHOBE ET DYSTHYROIDIE

Nous avons découvert un cas rapporté par NELSON d'hyperthyroïdie chez une fillette de 11 ans, liée à une tumeur hypophysaire. Un autre cas semblable est rapporté par SECKEL chez un enfant de 7 ans.

Dans tous les cas (4 autres chez l'adulte), la tumeur hypophysaire en cause a été considérée comme un adénome chromophile. Cependant, nous n'avons pas inclus ces observations dans notre étude mettant en doute, toujours à la lumière des mêmes travaux histologiques la réalité de l'adénome chromophile.

Il existe également plusieurs observations d'adénomes chromophobes secondaires à un myxoedème congénital. Si les premières observations avaient déjà le mérite de conclure à la nature secondaire de l'adénome hypophysaire, la dernière d'entre elles (C. PONTE et Coll.) refuse nettement la qualité de chromophile à l'adénome hypophysaire, malgré le diagnostic histologique établi par le Pr DELARUE : "adénome chromophile dans son expression la plus typique". L'interprétation ultérieure de HERLANT est qu'il s'agit en fait d'une prolifération adénomateuse des cellules thyrotropes stimulées rétro-activement par un myxoedème congénital avec formation glandulaire aberrante sous-linguale. Pour cet auteur, l'absence de granulations visibles lors de l'examen histologique étant due aux difficultés de mise en évidence technique (examen fait en 1961) de grains à faible activité tinctoriale, facilement lysés par certains fixateurs.

3/ ADENOME CHROMOPHOBE ET ACROMEGALIE

Ce phénomène, illustré par 2 aspects cliniques :

- l'acromégalie fugitive de CUSHING ;
- l'hypopituitarisme partiel accompagnant l'acromégalie.

A certainement été souvent abusivement diagnostiqué, la réalité de la nature chromophobe de l'adénome en cause ou même de sa nature mixte, pouvant être mise en doute dans de nombreux cas à la lumière des techniques d'examen actuelles. Cependant il semble bien qu'il existe de vrais adénomes mixtes responsables de ces associations.

4/ ADENOME CHROMOPHOBE et SYNDROME AMENORRHEE-GALACTORRHEE

L'origine de ce syndrome semble encore discutée, nous en retiendrons deux interprétations différentes, quoique toutes deux récentes.

Pour RACARDOT (1965) il est dû à une déconnexion hypothalamo pituitaire, empêchant le transfert de deux médiateurs hypothalamiques : le PIF ou facteur d'inhibition de la sécrétion de prolactine entraînant une sécrétion accrue de celle-ci, le facteur de stimulation gonadique d'où une aménorrhée. Une telle déconnexion pouvant être due à différents facteurs dont le plus habituel serait un facteur mécanique, en particulier une tumeur telle qu'un adénome chromophobe.

Pour HERLANT au contraire le syndrome aménorrhée-galactorrhée doit être rattaché à un adénome fonctionnel à cellules à prolactine et exclu du cadre des adénomes chromophobes.

C O N C L U S I O N

A propos d'une observation personnelle d'adénome chromophile chez un garçon de 17 ans, nous avons essayé, en relevant 22 autres cas dans la littérature, d'envisager l'ensemble des problèmes posés par l'adénome chromophile chez l'enfant.

Le nombre limité de cas retrouvés permet de maintenir le concept de la rareté de cette affection chez l'enfant. Cependant sa fréquence relative par rapport aux autres adénomes hypophysaires nous semble identique à celle de l'adulte. C'est-à-dire que l'A.C. représente chez l'enfant comme chez l'adulte environ 75 % des adénomes hypophysaires.

I/ Nous avons fait la revue des éléments de la symptomatologie clinique et para-clinique.

Nous nous sommes servis pour cela des descriptions faites dans les différentes statistiques d'adultes en essayant chaque fois de donner le résultat chez l'enfant tel qu'il apparaissait à la lumière de nos 23 observations :

1) Sur le plan endocrinien : il peut n'y avoir aucun trouble. Plus souvent cependant il existe un hypopituitarisme dissocié, rarement complet.

Deux types de déficits apparaissent particulièrement fréquents :

- le déficit en somathormone qui s'est manifesté 11 fois par un retard de croissance avec trois nanismes vrais ;

- le déficit en gonadotrophine que nous avons constaté 14 fois avec une réserve résultant du caractère aléatoire de son appréciation chez des enfants avant ou pendant la puberté.

- Les déficits en hormone corticotrope et thyroïdienne sont beaucoup moins apparents cliniquement. L'insuffisance d'exploration biologique dans la plupart des cas ne nous permet pas de conclure sur leur fréquence réelle. Une insuffisance thyroïdienne certaine a cependant été observée 6 fois sur 13 cas étudiés

Nous avons rencontré avec une relative fréquence un diabète insipide : 2 cas spontanés.

2) Sur le plan tumoral : la symptomatologie n'est guère différente chez l'enfant et chez l'adulte :

- Nous soulignerons la fréquence de la céphalée signe amenant le plus souvent à consulter ;

- La symptomatologie oculaire est dominée par l'hémi-anopsie bitemporale avec baisse de l'acuité visuelle.

Les autres modifications du champ visuel résultent soit de positions inhabituelles du chiasma, soit de prolongements tumoraux hors de la selle.

L'atrophie optique primitive n'est pas rare, l'œdème au fond d'œil est exceptionnel. D'ailleurs une véritable H.I.C. n'a pas été observée mais plutôt une compression hypothalamique localisée par un prolongement postéro supérieur se traduisant par des signes semblables mais sans œdème papillaire (4 fois).

- Les autres atteintes neurologiques sont exceptionnelles.

- La pratique de l'artériographie carotidienne et de l'encéphalographie gazeuse nous paraît fort intéressante pour déceler des prolongements tumoraux dont la présence influe sur les indications thérapeutiques.

3) L'évolution des adénomes chromophobes est le plus souvent très progressive, ce qui contribue à l'établissement d'un diagnostic tardif. Pourtant les signes initiaux appartiennent déjà à la symptomatologie constituée. Mais il s'agit souvent d'un signe isolé, inquiétant peu le malade qui s'habitue progressivement à lui, ou mal interprété par le médecin.

Il faut éviter cette évolution prolongée par la pratique d'un examen radiologique de la selle turcique devant l'un quelconque des signes pouvant résulter d'un A.C. L'évolution ultime étant en effet la perte complète de la vision (nous l'avons rencontré 3 fois) et le panhypopituitarisme, voire une issue fatale par compression hypothalamique.

II/ Le traitement est donc impératif : il comporte deux chapitres distincts :

- le traitement antitumoral ;
- le traitement endocrinien de substitution car le traitement antitumoral n'améliore nullement le déficit endocrinien, au contraire, bien souvent il l'aggrave.

1) Le traitement antitumoral dispose de deux méthodes :

- la chirurgie ;
- la radiothérapie.

Elles peuvent être employées isolément avec des résultats semble-t-il assez égaux : 60 % d'amélioration visuelle,

dés lors que la mortalité opératoire est largement diminuée par la pratique d'un traitement cortisonique suffisant dans la période opératoire et que la radiothérapie est employée suivant les méthodes modernes, haut voltage, dose élevée, administration non étalée dans le temps ni dans l'espace.

Actuellement la grande majorité des auteurs préfère cependant le traitement mixte : chirurgie suivie de radiothérapie, ce qui semble avoir diminué le risque de récurrence à moins de 10 %.

2) Quant au déficit endocrinien il nécessite une opothérapie à vie qui réclame des adaptations continuelles. La radiothérapie et plus encore, semble-t-il, la chirurgie aggravant le déficit endocrinien ou le créant lorsqu'il n'existait pas.

3) Nous avons signalé quelques résultats obtenus par la méthode nouvelle d'implantation d'isotopes radioactif in situ dont les résultats semblent encourageants mais dont l'emploi est encore trop peu répandu pour qu'il soit possible d'en tirer des conclusions solides.

III/ Le pronostic :

- Le pronostic vital de l'A.C. bien traité nous paraît aujourd'hui favorable :

- . régression de la mortalité opératoire ;
- . diminution des récurrences qui sont justiciables d'une reprise du traitement.

De longues survies peuvent ainsi être observées.

- Le pronostic fonctionnel nous semble plus aléatoire tant sur le plan oculaire que sur le plan endocrinien puisque la vision ne redevient tout à fait normale que dans 30 % des cas

environs et que même un traitement endocrinien substitutif définitif améliore peu les troubles de croissance et les déficits génitaux.

IV/ La conception actuelle de l'adénome chromophile.

Nous avons essayé de la découvrir à travers les études modernes en matière de cytophysiologie hypophysaire, bien que notre expérience personnelle se limite à celle de cliniciens.

Il apparaît à travers les travaux dont nous avons pris connaissance qu'il y a autant de types cellulaires au sein de l'ante-hypophyse qu'il y a de sécrétions hormonales et que chaque adénome résulte de la prolifération d'un type cellulaire propre à l'une des différentes productions hormonales. L'adénome chromophile vrai étant considéré comme une prolifération adénomateuse non sécrétante, des cellules principales de l'hypophyse dépourvues de granulations mais dont la signification est encore discutée. Le déterminisme de l'adénome chromophile est encore mal connu. Il est remarquable de constater la fréquence de l'hyperplasie adénomateuse au sein de l'hypophyse à l'état infra-clinique : nombreux cas d'A.C. découverts au cours d'autopsies systématiques (CASTELLO, SHELIN), rendant douteuse la conception selon laquelle l'A.C. serait la conséquence et non la cause de l'hypopituitarisme (MARKS).

Le mécanisme de l'hypofonctionnement hypophysaire au cours des A.C. reste cependant obscur. L'idée la plus communément admise d'une destruction compressive des cellules actives antehypophysaires n'explique pas que l'hypopituitarisme puisse se manifester au cours d'A.C. de petit volume et qu'à l'inverse, l'hypopituitarisme puisse ne pas apparaître au cours d'A.C. de grand volume.

B I B L I O G R A P H I E

- BAKAY L. - Result of 300 pituitary adenoma operations
(Pr OLIVECRONA'S)
J. of Neurosurgery 1950, 7, p 240-245.
- BARRY J. - Rapports et structure des capillaires du plexus
porte primaire de l'hypophyse.
Path. Biologie 1965, 13, p.866-886.
- BEKAERT J. - Au sujet de quelques problèmes posés par le trai-
tement des adénomes chromophobes.
Annales d'Endocrinologie 1963, 24, p. 727-732.
- BIAGINI R. - A proposito di un raro caso di adenome cromophobo
ipofisario in una bambina.
Rassigna Studi Psych. Siena 46, p. 467-488, 1957
- BLACKWOOD W. - The treatment of pituitary tumors.
Proc. Roy. Soc. Med. 1965, 58, p 474-475.
- BRICAIRE H., MOREAU L., ELISSALDE B., BOUVIER J.M.
Syndrome aménorrhée - galactorrhée - en rapport avec un
adénome chromophobe de l'hypophyse.
Annales d'Endocrinologie, 19, p 719- 1959.
- CASSIDY C.E. - Cushing's disease by pituitary chromophobe
adenomas in two patients.
Metabolism 9, p 1139-51, 1960
- CHAMLIN M., DAVIDOFF L.H., FEIRING E.M.
Ophthalmologic changes produced by pituitary tumors.
American J. Oph. 40, p 353-67, 1955
- COLBY M.Y. - Evaluations of results of radiations treatment
of pituitary chromophobe adenoma producing visual
imperments.
Radiology, 1964, 83, p 195-201.
- COLIN R. et BARRY J. - Histophysiology de la neurosecrétion.
4ème Réunion Endoc. Langue Française.
Paris 1957, 28, p.6
- COSTELLO R.T. - Subclinical adenoma of pituitary gland.
American J. Path. 12, p. 205-16, 1936

COURJON J. - Formes anatomo-cliniques des tumeurs de l'hypophyse. Thèse Lyon 1947.

CRAIG W. Mc K.,-KEITH M.M., KERNOHAN J.W.
Tumors of the brain occuring in childhood.
Acta Psych. Neur. Scandinavia 24, p 375, 1949.

CURE M. - Contributions à l'étude cytologique de l'antéhypophyse.
Thèse de Lyon 1965.

CUSHING H. - Intracranial tumors.
CC Thomas éd., Springfield 1932.

DAVID M., BERNARD-VEILL E., PRADAT P.
Adénomes hypophysaires chez l'enfant.
Neuro-Chirurgie 1962, 8, p 49-59.

DAVIDOFF L.H. et FEIRING E.M.
Surgical treatment of tumors of the pituitary body?
Am. J. Surgery 75, p 99-136, 1948.

DECOURT J., PETIT-DUTAILLIS D., MICHARD J.P., BERNARD WEILL E.
Progrès apportés aux résultats du traitement chirurgical
des adénomes hypophysaires et des craniopharyngiomes par
l'hormonothérapie cortico-surrénalienne pré, per et post-
opératoire.
Presse Médicale 1958, n°66.

DECOURT J., HERLANT M., DAVID M., De GENNES J.L., BERNARD WEILL E.
OLIVIER L.
Adénome hypophysaire avec syndrome de Cushing favorisant
l'identification de cellules corticotropes chez l'homme.
Annales d'Endoc. 1963, 24, p 497

EZRIN C., SWANSON H.E., HUMPHREY J.G., DAWSON J.W , WILSON W.D
The delta cell of the human adenohypophysis : its response
to acute and chronic illness
J. Clin. End. Met. 18 p 917-36, 1958

FRANCOIS R., BERTRAND J., LOAEC Y., PEYRIN J.O.,
Mme RUITTON-UGLIANGO
Nanisme hypophysaire par tumeur intra-sellaire. Adenome
chromophobe vraisemblable.
Pédiatrie 15, p 143-55, 1960.

FEIRING E.H. - Evaluation of angiography in the diagnosis of
supra sellar tumors.
American Journal - Roentgen. 1964, 92, p 811-828

- FISCHFOLD H., DAVID M., LE BESNERAIS - Etude artériographique du syphon carotidien dans les tumeurs hypophysaires.
Rev. Neurol. 1952, 87, p 557
- FLEMMING J. Ac. - Traitement des tumeurs hypophysaires par irradiation externe.
Proc. of Roy. Soc. Med. 1965, 58, p 474-475.
- FURST E. - On chromophobe pituitary adenoma. A review of 131 cases.
Acta Medica Scandinavia 1966, sup. 452, 1
- GIROD C. - Cytologie et physiologie antéhypophysaires.
Rev. Lyon Med. 1966, 15, n° 3, p 91-153
- GUERIN R.A. et GUERIN M.T.
Irradiation des tumeurs de la région hypophysaire.
Presse Médicale 1967, 75, n°5, p 215-220.
- GUERRIER Y. -
Adénome chromophobe avec prolongement nasopharyngé.
Annales d'Oto-Rhino-Laryngologie 1962, 79 p. 766-769.
- GUIOT G. et Coll.
Adénomes hypophysaires. Masson éd. Paris 1958
- GUIOT C., THIBAUT B., BOURREAU M.
Extirpation des adénomes hypophysaires par voie transseptale et trans-sphénoïdale.
Annales ORL, p 1017, 1959
- HEIMBACH S.B.
Follow-up studies on 105 cases of verified chromophobe and acidophile pituitary adenomata after treatment by transfrontal operation and α ray-irradiation.
Acta Neurochir. 7, p 101-155, 1959
- HENDERSON W.R. - The pituitary adenomata.
A follow up study of the surgical results in 338 cases (Dr HARVEY Cushing's séries).
Brit. J. Surg. 26, p 811-921, 1939
- HERLANT M. -
The cells of the adeno-hypophyses and their functional significance.
International review of Cytologie 1964, 17, p 299-382.

HERLANT M.

Les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse humaine.
Symposium sur les fonctions endocrines de l'ovaire.
Gauthiers - Villars éd. Paris 1965, p 65-86.

HERLANT M., LINQUETTE M., LAINE E., FOSSATI P., MAY J.P.
LEFEBVRE J.

Adénome hypophysaire à cellules thyroïdotropes avec syndrome
aménorrhée-galactorrhée chez une malade porteuse d'un
myxoedème congénital par ectopie thyroïdienne.
Annales d'Endoc. 1966, 27, p.181

HERTZ M.,-ROSENDAL T.,

Roentgen changes in the cranium in 153 intracranial
tumors in children aged 0-15 years.
Acta Radiol. sup. 141, 1956.

HORRAX G.

The surgical and irradiation treatment of pituitary
adenomas.
Clin. Neurosurg. 1956, 4, p 88

HORRAX G.

Treatment of pituitary adenomat - Surgery versus
radiations.
AMA. Arch. Neurol. and Psy. 1958, 79, p 1-6

INGRAHAM F.D., MATSON DD.

Neurosurgery of infancy and childhood.
Springfield, 1952

JEFFERIES and All.

The significance of low thyroid reserve.
J. Clin. End. Med. 16, p 1438-55, 1956

JOB J.C.

Insuffisance antéhypophysaire de l'enfant.
Rev. du Prat. 1967, XVII, n°28, p 3967-3974

JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P.

Nanisme myxoedémateux secondaire à un adénome chromophile
de l'hypophyse.
Sém. Hôp. Paris 26, p 3164, 1950

JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P.

Suites éloignées de l'adénome chromophile de l'hypophyse
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1951, p 576-78.

- JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., GRIVAUX M. et
de PAILLERETS F.
Un cas de myxoedème congénital avec adénome hypophysaire.
Sem. Hôp. Paris 35, p 177-82, 1959.
- KEITH H.M., CRAIG W.M., KERNOHAN J.W.
Brain tumors in children.
Pediatrics 3, p 839-44, 1949
- KERNOHAN J.W. and SAYRE G.P.
Tumors of pituitary gland and infundibulum.
Atlas of tumor pathology 10, 36, Armed Forces institute
of Pathology DC 1956.
- KLOTZ H.P., GUIOT G.
Nanisme complexe avec hypothyroïdie liée à un adénome
chromophile de l'hypophyse.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 66, p 1182-87, 1950
- KRAYENBUHL H.
Adénome chromophile et craniopharyngiome.
IVème Congrès International de Neurochirurgie de Washington
Experta Medica 1961, n° 36
- LAWSON L.J.
Intranasal chromophile adeno-carcinome. Report of a case.
AMA. Arch. O.R.L. 68, p 704-9, 1958
- LEPINTE J., KLEIN M.R., MASSELIN S., SCHWERSGUTH O.
Evolution et pronostic des tumeurs cérébrales chez l'enfant
Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie 35 p 443-50, 1959
- LISS L., JAMPEL R.S.
Chromophile adenoma of the pituitary. Clinico pathologic
report of a case.
Neurology 9, p 501-506, 1959
- MARTINS A.N., HAYES G.J., KEMPE L.G.
Adénomes invasifs de l'hypophyse.
J. of Neurosurg. 1965, 22, p 268.
- MILLER R.M., CRAIG W., McK and KERNOHAN J.W.
Supra tentorial tumors among children.
AMA. Arch. Neur. Psych. 68, p 797-814, 1952
- MOGENSEN E.F. -
Chromophile adenoma of pituitary gland.
Acta Endocr. 24, p 135-152, 1957

- MORNEIX R., CURE M.
Anatomie et physiopathologie des insuffisances antéhypophysaires.
Rev. du Prat. 1967, XVII, n°28, p 3903-3923.
- MORNEIX R., PEYRIN J.O., BERGER M.
Les anomalies de la fonction thyroïdienne au cours de l'insuffisance hypophysaire.
Ann. Endo. 20, p 834-52, 1959
- NELSON D.H.,
Tumeur hypophysaire productrice d'A.C.T.H.
New England J. Med. 1958, 259, n°4, p 161-164
- NELSON D.H., MEAKIN J.W., THORN G.W.
A.C.T.H. producing pituitary tumors following adrenalectomy for cushing's syndrome.
Annals Int. Med. 52, p 660, 1960
- NURNBERGER J.I. et KOREY S.R.
Pituitary chromophobe adenomas.
Springer Publ. Comp. 1953
- NYHAN W.L.
Hyperthyroidism in a patient with a pituitary adenoma.
J. of Pediatrics 1964, 65, p 583-589
- PONTE C., GAUDIER B., DEBRUXELLES P., BONTE C., RYCKEWAERT P.
Insuffisance thyroïdienne congénitale et adénome hypophysaire.
Pédiatrie 1968, XIII, n°1, p 99
- PURVES H.D.
Morphology of the hypophysis related to its function.
Sex and Internal secretions.
W.C. Young Ed. Baltimore 1961, p 161-23.
- RACADOT J.
Histopathologie de l'hypophyse.
Rev. du Prat. 1966, XVI, n° special 22-31.
- RACADOT J., PEILLON F.
L'hypophyse dans le myxoedème et la maladie de Basedow.
Actualités Endoc. 1966, p 229, Expansion Scientifique Ed.
- RACADOT J.
Les types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse des mammifères.
Histopathologie du complexe hypothalamo-hypophysaire
Extrait de la biologie médicale 1962, vol. 51, p 166-171

RAMOS CONTRERAS et Coll.

Adénome de l'hypophyse.

Bulletin Med. de l'Hosp. Inf. Mexico

12 Juin 1955

ROSS R.J.

Changes of the sella turcica in chromophobe adenomas and eosinophilic adenomas.

Radiology 1966, 86, p 892-899

ROWE P.W.

Malignant chromophobe adenoma with extensive skull destruction. Report of a case.

Radiology 1966, 86, p 532-533

SALASSA, RM., KEARNS T.P., KERNOHAN J.W., SPRAGNE R.G.
MAC CARTHY C.S.

Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome.

J. Clin. Endocr. Metab. 19, p 1523-39, 1959

SCHELIN

Chromophobe and acidophil adenomas of the human pituitary gland : a light and electron microscopic study.

Acta pathologica and microbiologica Scandinavia.

Sup. 158, 1962

SCHERRER M.

Adénome chromophobe de l'hypophyse chez l'enfant.

Thèse de Lyon 1961.

SHELINE G.E.

Chromophobe adenoma of the pituitary gland.

American J. of Roentgen 1964, 92, p 160-173

SIMPSON B.L.

Discussion on pituitary tumors

Proc. Royal Soc. Med. 51, p 915-916, 1958

SIMPSON S.L., WRIGHT D.A.

Chromophobe adenoma in male aged 15 1/2 years.

Proc. Royal Soc. Med. 15 p 13, 1947

STUTINSKY F.

Etude biochimique et biologique des hormones neurohypophysaires.

4ème Réunion Endocr. Langue Franc. Paris 28-6, 1957

SVIEN H.J.

Result of surgical treatment of pituitary adenoma. The factor of the excessively enlarged sella.

J. of Neurosurgery 1963, 20 p 669-674

SVIEN H.J.

Status of vision following surgical treatment of pituitary chromophobe adenoma.

J. of Neurosurg. 1965, 22, p 47-52

SWANSON H.E., EZRIN D.

The natural history of the delta cell of the human adenohypophysis in childhood, adulthood and pregnancy

J. Clin. End. Met. 20, p 952-66, 1960

TALAIRACH J., SHIKLA G., BONIS A., BANCAUD J.

2 cas de tumeur hypophysaire inopérable traités par irradiation interne.

Neurochirurgie 1963, 9, 21-28

TALAIRACH J., SHIKLA G., TOURNOUX, BONIS A., BANCAUD J.

La chirurgie stéréotopique hypophysaire.

Confin. Neurol. 1962, 22, 204-216.

TONNIS W., OBERDISSE und WEBER E.

Bericht über 264 Operierte hypophyse adenome

Acta Neur. 3, p 113-130, 1953

TROUPP M.

Pathology, diagnosis and treatment of supra-tentorial tumors in infancy and childhood

Ann. Ped. Fenniae 6, p 21-33, 1960

WILKINS L.

Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence.

Trad. Maloine 1959

WISE BURTON L. and coll.

Pituitary adenomas carcinomas and craniopharyngiomas.

Surg. Gyn. and Obst. 101, p 185-93, 1955

YOUNGSHAND O.Z., MORRAX G., HURXTHAL L.H., HARE H.F.,

POPPEL J.L.

Chromophobe pituitary tumors : 1/ diagnosis, 2/ treatment

J. Clin. End. Met. 12, p 611-630, 1952

ZULCH K.J. - Hirngeschwulste des jugendalters

Zbl Neurochir. 5, p 238-73, 1940.

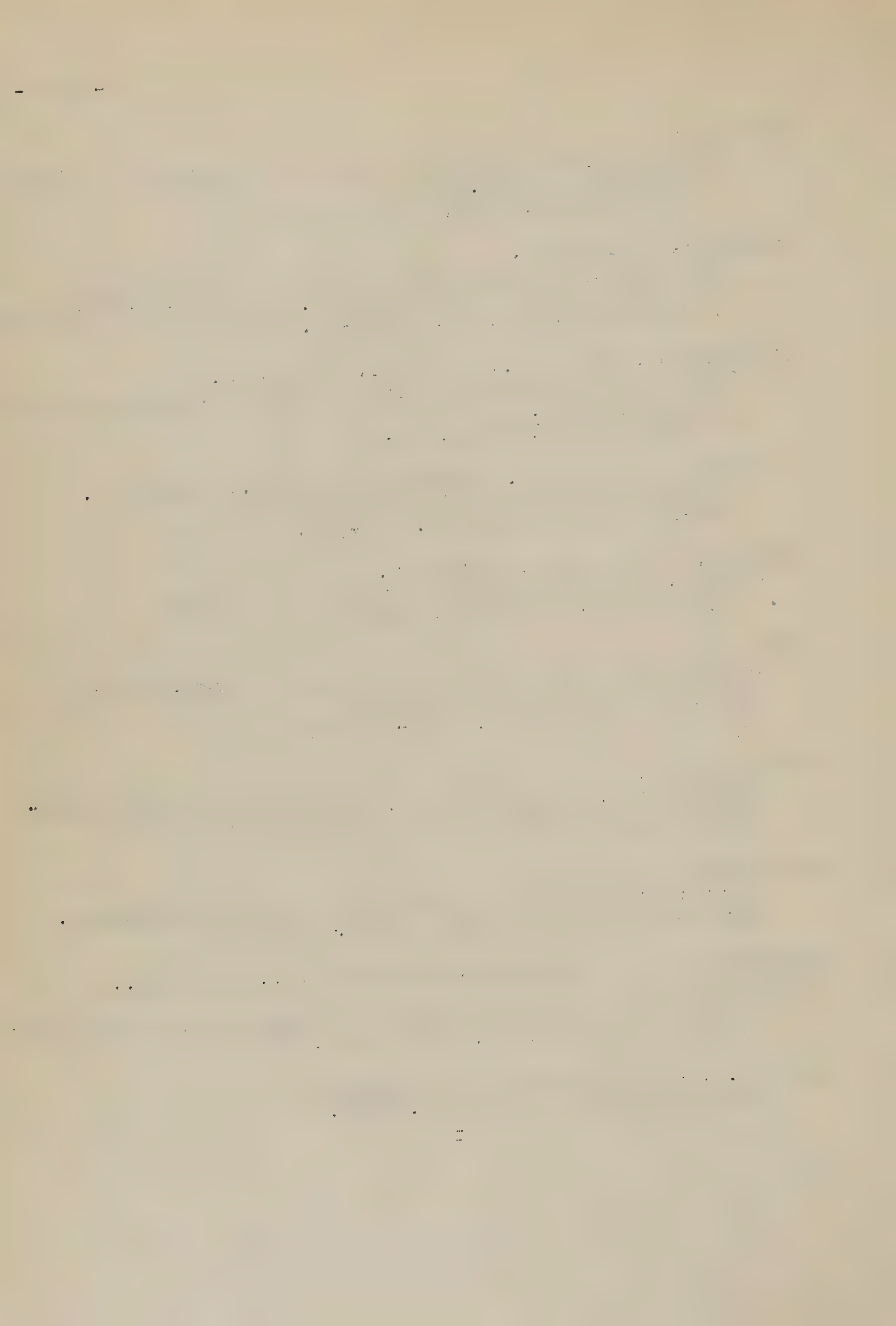


TABLE DES MATIERES

Pages

I- INTRODUCTION.....	1
II- PLAN.....	5
III- ETUDE DE L'HYPOPHYSE.....	6
1- éléments d'anatomie.....	7
2- éléments de physiologie.....	13
- les productions hormonales.....	13
- contrôle des sécrétions hypophysaires	20
3- Cytophysiologie.....	24
- les différentes cellules.....	25
- processus cytologique de synthèse hormonale.....	29
- processus cytologique de sécrétion hormonale.....	29
IV- ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES ADENOMES CHROMOPHOBES...	31
1- Anatomie macroscopique.....	32
2- Aspects histologiques.....	35
- classification des adénomes hypophysaires	35
- classification des adénomes chromophobes	39
V- OBSERVATIONS CLINIQUES.....	42
1- Observation du Dr HERRAULT.....	43
2- Autres observations.....	53

VI- SEMIOLOGIE DES A.C.	56
1- Etiologie.....	57
2- La sémiologie endocrinienne.....	60
a- signes de l'insuffisance anté-hypophy- saire et son diagnostic	61
~ insuffisance somatotrope.....	61
" gonadotrope.....	66
" thyrotrope.....	72
" corticotrope.....	81
b- autres signes endocriniens.....	91
3- La sémiologie tumorale.....	93
a- sémiologie oculaire.....	93
b- autres signes neurologiques.....	101
c- sémiologie radiologique.....	104
4- Aspects anatomo-cliniques des A.C.	112
VII- LE TRAITEMENT.....	122
1- Traitement anti-tumoral.....	123
2- Résultats.....	131
3- " à visée endocrinienne.....	137
VIII- QUELQUES PROBLEMES NOSOLOGIQUES SOULEVES PAR LES ADENOMES CHROMOPHOBES.....	140
IX- CONCLUSION.....	143
X- BIBLIOGRAPHIE.....	148

